



19. februar 2021
EMA/707383/2020 Corr.1*1
Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP)

Vurderingsrapport

Comirnaty

Almindelig navn: COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosid-modificeret)

Procedure nr. EMEA/H/C/005735/0000

Bemærk

Vurderingsrapport som vedtaget af CHMP med alle oplysninger af kommercielt fortrolig karakter slettet.

1 * Rettelse dateret 19. februar 2021 for at præcisere ERA-erklæring



Indholdsfortegnelse

1. Baggrundsinformation om proceduren	8
1.1. Indsendelse af dossieret	8
1.2. Skridt taget til vurdering af produktet.....	9
2. Videnskabelig diskussion	11
2.1. Problemformulering	11
2.1.1. Sygdom eller tilstand	11
2.1.2. Epidemiologi og risikofaktorer.....	11
2.1.3. Ætiologi og patogenese	11
2.1.4. Klinisk præsentation og diagnose	12
2.1.5. Ledelse.....	14
2.2. Kvalitetsaspekter	14
Introduktion.....	14
2.2.2. Aktivt stof	15
2.2.3. Færdig lægemiddel.....	22
2.2.4. Diskussion om kemiske, farmaceutiske og biologiske aspekter.....	31
2.2.5. Konklusioner om de kemiske, farmaceutiske og biologiske aspekter	35
2.2.6. anbefalinger til fremtidig kvalitetsudvikling.....	39
2.3. Ikke-kliniske aspekter	41
2.3.1. Farmakologi	41
2.3.2. Farmakokinetik	45
2.3.3. Toksikologi	48
2.3.4. Økotoxicitet/ miljørisikovurdering	51
2.3.5. Diskussion om ikke-kliniske aspekter.....	51
2.3.6. Konklusion på de ikke-kliniske aspekter.....	55
2.4. Kliniske aspekter	56
2.4.1. Introduktion.....	56
2.4.2. Farmakokinetik	58
2.4.3. Farmakodynamik	58
2.4.4. Diskussion om klinisk farmakologi.....	66
2.4.5. Konklusioner om klinisk farmakologi	67
2.5. Klinisk effekt	67
2.5.1. Dosis respons undersøgelse	67
2.5.2. Hovedundersøgelse	67
2.5.3. Diskussion om klinisk effekt.....	92
2.5.4. Konklusioner om klinisk effekt	97
2.6. Klinisk sikkerhed	98
2.6.1. Patienteksponering	99
2.6.2. Reaktogenicitet	101
2.6.3. Uønskede hændelser	103
2.6.4. Alvorlig uønsket hændelse/dødsfald/andre væsentlige hændelser	108
2.6.5. Laboratoriefund	109
2.6.6. Sikkerhed i særlige befolkningsgrupper	109
2.6.7. Sikkerhed relateret til lægemiddel-interaktioner og andre interaktioner	110

2.6.8. Sponering på grund af uønskede hændelser	110
2.6.9. Erfaring efter markedsføring	110
2.6.10. Diskussion om klinisk sikkerhed	111
2.6.11. Konklusioner om den kliniske sikkerhed	114
2.7. Risikostyringsplan	115
115 Sikkerhedsspecifikation.....	115
Pharmacovigilanceplan	116
Rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter	116
Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter	118
Overordnede konklusioner om lægemiddelovervågningsplanen.....	122
Planer for efter-godkendelseeffektivitetsundersøgelser	122
Risikominimeringsforanstaltninger	123
Rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger	123
Sammenfatning af yderligere risikominimeringsforanstaltninger	123
Overordnede konklusioner om risikominimeringsforanstaltninger.....	126
Sammenfatning af risikostyringsplanen	127
Konklusion om RMP	127
2.8. Lægemiddelovervågning	127
2.9. Produkt information	127
2.9.1. Brugerrådgivning	127
2.9.2. Undtagelser fra mærkning	127
2.9.3. Quick Response (QR) kode.....	129
2.9.4. Yderligere overvågning.....	129
3. Benefit-Risk Balance.....	130
3.1. Terapeutisk kontekst	130
3.1.1. Sygdom eller tilstand	130
3.1.2. Tilgængelige terapier og udekkele medicinske behov.....	130
3.1.3. Vigtigste kliniske undersøgelser	130
3.2. Gunstige virkninger	131
3.3. Usikkerheder og begrænsninger omkring gunstige effekter.....	132
3.4. Ugunstige virkninger	132
3.5. Usikkerhed og begrænsninger omkring ugunstige virkninger	133
3.6. Effekttabel	134
3.7. Benefit-risikovurdering og diskussion.....	135
3.7.1. Betydningen af gunstige og ugunstige virkninger.....	135
3.7.2. Balance mellem fordele og risici.....	136
3.7.3. Yderligere overvejelser om forholdet mellem fordele og risici	136
3.8. Konklusioner	138
4. Anbefalinger	139

Liste over forkortelser

AE	uønsket hændelse
AESI	uønskede hændelser af særlig interesse
BDR	blindet datagennemgang
BLQ	under kvantificeringsniveaue
BMI	BMI
CD	Cirkulær dikroisme
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (USA)
CGE	Kapillær gelelektroforese
COVID-19	coronavirussygdom 2019
CPP	Kritisk procesparameter
CQA	Kritisk kvalitetsegenskab
CRF	sagsbetænkningsskema
CRM	Klinisk referencemateriale
CRO	kontraktforskningsorganisation
CSR	klinisk undersøgelsesrapport
CV	Curriculum vitae
C&E	Årsags- og virkningsmatricer
DCT	dataindsamlingsværktøj
DLS	Dynamisk lysspredning
DMC	dataovervågningsudvalg
DOE	Design af eksperimenter
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
e-dagbog	elektronisk dagbog
EU	europæiske Union
FIH	først i mennesket
FSFV	første emne første besøg
GCP	God klinisk praksis
GMC	geometrisk middelkoncentration
GMFR	geometrisk middelfoldningsstigning
GMR	geometrisk middelforhold
GMT	geometrisk middeltiter
HBc Ab	hepatitis B kerne antistof

HBsAg	hepatitis B overfladeantigen
HBV	hepatitis B-virus
HCS	humant rekonvalescent serum
HCV	hepatitis C-virus
HCV	Ab hepatitis C virus antistof
HIV	humant immundefekt virus
HPLC-CAD	Højtydende væskeskromatografi - ladet aerosoldetektor
IA	foreløbig analyse
ICD	informeret samtykkedokument
ICH	Det Internationale Råd for Harmonisering
ICU	intensivafdeling
IEC	uafhængig etisk komité
IgG	immunglobulin G
IgM	immunglobulin M
IMP	forsøgslægemiddel
IND	Nyt efterforskningsstof
IPT-C	In-proces test kontrol
IPT-M	Overvågning af igangværende test
IRB	institutionelle revisionsnævn
IRC	internt bedømmelsesudvalg
IRR	sygdomsratio
IRT	interaktiv responsteknologi
IVT	in vitro transkription
IWR	interaktiv webrespons
LAL	Limulus Amebocyte Lysat
LC-UV/MS	Væskeskromatografi – Ultraviolet/massespektometri
LLOQ	nedre grænse for kvantificering
LNP	lipid nanopartikel
MCB	Master Cell Bank
MedDRA	Medicinsk ordbog for regulatoriske aktiviteter
MERS	Mellemøstens respiratoriske syndrom
mRNA	Messenger ribonukleinsyre
modRNA	nukleosid-modificeret messenger-ribonukleinsyre

NAAT	nukleinsyreamplifikationstest
N-binding	SARS-CoV-2 nukleoproteinbinding
NMT	Ikke mere end
HELLER RKE	Normalt driftsområde
NT50	neutraliserende titer 50
NT90	neutraliserende titer 90
NVA	ikke-vaccine antigen
P2 S	SARS-CoV-2 fuldlængde, P2-mutant, præfusionspike-glykoprotein
PAR	Gennemprøvet acceptabel rækkevidde
(q) PCR	(kvantitativ) Polymerase-kædereaktion
PD	protokolafvigelse
Ph.Eur.	Europæiske Farmakopé
PPQ	Process Performance Kvalifikation
PRM	Primært referencemateriale
Prevax	præ vaccination
PT	foretrukne udtryk
QA	kvalitetssikring
QA	Kvalitetsegenskab
QTL	kvalitetstolerancegrænse
RBD	receptorbindende domæne
RCDC	omvendt kumulativ fordelingskurve
RDC	fjerndataopsamling
RNA	ribonukleinsyre
RP-HPLC	Omvendt fase højtydende væskrokromatografi
RT-PCR	Polymerasekædereaktion i realtid
SAE	alvorlig uønsket hændelse
SAP	statistisk analyseplan
SARS	alvorligt akut respiratorisk syndrom
SARS-CoV-2	alvorligt akut respiratorisk syndrom coronavirus 2
SIRVA	skulderskade relateret til vaccineadministration
SMQ	standardiserede MedDRA-forespørgsler
SOC	systemorganklasse
Tdap	difterivaccinetoxoid; pertussis vaccine acellulær 3 komponent; stivkrampe vaccine toksoid

TME	målrettet medicinsk begivenhed
TSE	Overførbart Spongiform Encephalopati
UFDF	Ultrafiltrering/diafiltrering
OS	Forenede Stater
Vax	vaccination
VE	vaccinens effektivitet
WBC	antal hvide blodlegemer
WCB	Arbejdscellebank
WHO	Verdenssundhedsorganisationen
WRM	Arbejdsreferencemateriale
YOA	års alderen

1. Baggrundsinformation om proceduren

1.1. Indsendelse af dossieret

Ansøgeren BioNTech Manufacturing GmbH indgav den 30. november 2020 en ansøgning om markedsføringstilladelse til Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) for Comirnaty gennem den centraliserede procedure, der falder ind under artikel 3, stk. 1, og punkt 1 i bilaget til forordning (EF) nr. 726. / 2004. Berettigelsen til den centraliserede procedure blev aftalt af EMA/CHMP den 23. juli 2020.

Ansøgeren ansøgte om følgende indikation:

"Aktiv immunisering for at forhindre COVID-19-sygdom forårsaget af SARS-CoV-2-virus hos personer på 16 år og ældre. Brugen af Comirnaty-vaccine bør være i overensstemmelse med officiel vejledning."

Retsgrundlaget for denne ansøgning henviser til:

Artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EF - fuldstændig og uafhængig anvendelse.

Den indsendte ansøgning er sammensat af administrative oplysninger, fuldstændige kvalitetsdata, ikke-kliniske og kliniske data baseret på ansøgeres egne tests og undersøgelser og/eller bibliografisk litteratur, der erstatter/ understøtter bestemte tests eller undersøgelser.

Oplysninger om pædiatriske krav

I henhold til artikel 7 i forordning (EF) nr. 1901/2006 omfattede ansøgningen en EMA-beslutning P/0480/2020 om godkendelse af en pædiatrisk undersøgelsesplan (PIP).

På tidspunktet for indsendelse af ansøgningen var PIP P/0480/2020 endnu ikke afsluttet, da nogle foranstaltninger blev udskudt.

Lighed

I henhold til artikel 8 i forordning (EF) nr. 141/2000 og artikel 3 i Kommissionens forordning (EF) nr. 847/2000 indsendte ansøgeren ikke en kritisk rapport, der omhandler den mulige lighed med godkendte lægemidler til sjældne sygdomme, fordi der ikke er nogen godkendte lægemidler til sjældne sygdomme. Lægemiddel til sjældne sygdomme for en tilstand relateret til den foreslåede indikation.

Betinget markedsføringstilladelse

Ansøgeren anmodede om behandling af sin ansøgning om en betinget markedsføringstilladelse i henhold til artikel 14-a i ovennævnte forordning, da den er beregnet til profylakse af en livstruende sygdom. Derudover er det ovennævnte lægemiddel beregnet til brug i en nødsituation som reaktion på trusler mod folkesundheden, som er behørigt anerkendt af Verdenssundhedsorganisationen og af Unionen.

Ny aktiv stofstatus

Ansøgeren anmodede om det aktive stof Enkeltstreng, 5'-kappet messenger-RNA fremstillet ved hjælp af en cellefri in vitro-transkription fra de tilsvarende DNA-skabeloner, der koder for den virale spike

(S) protein af SARS-CoV-2 indeholdt i ovennævnte lægemiddel skal betragtes som et nyt aktivt stof, da ansøgeren hævder, at det ikke er en bestanddel af et lægemiddel, der tidligere er godkendt i Den Europæiske Union.

Videnskabelig rådgivning

Ansøgeren søgte ikke videnskabelig rådgivning fra CHMP.

COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)

I overensstemmelse med deres mandat i henhold til EMA Emerging Health Threats Plan, gennemførte ETF følgende aktiviteter i forbindelse med denne ansøgning om markedsføringstilladelse:

ETF bekræftede berettigelse til den rullende revisionsprocedure baseret på oplysningerne fra ansøgeren og godkendte starten på den rullende revisionsprocedure.

Endvidere drøftede ETF (med)rapportørens vurderingsrapporters oversigter og forelagde deres anbefaling til CHMP som forberedelse af de skriftlige vedtagelsesprocedurer for rullende gennemgang.

De tilsvarende foreløbige udtalelser blev efterfølgende vedtaget af CHMP.

For de nøjagtige skridt, der er taget på ETF, henvises til afsnit 1.2.

1.2. Skridt taget til vurdering af produktet²

Rapportøren og medordføreren udpeget af CHMP var:

Ordfører: Filip Josephson Medordfører: Jean-Michel Race

CHMP bekræftede berettigelse til den centraliserede procedure den	23. juli 2020
ETF's bekræftelse på, at den er berettiget til den rullende revisionsprocedure	24. juli 2020
Aftale med ETF om at starte den rullende revisionsprocedure på	25. september 2020
Ansøgeren indsendte dokumentation som led i en rullende gennemgang af ikke-kliniske data til støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelse	05. oktober 2020
Proceduren (Rolling Review 1) startede på	06. oktober 2020
Rapportørens første vurderingsrapport blev rundsendt til alle CHMP, Peer Reviewer og ETF på	22. oktober 2020
Ordførerne rundsendte opdaterede fælles vurderingsrapporter til alle CHMP, Peer Reviewer og ETF vedr	28. oktober 2020
ETF-diskussioner fandt sted d	29. oktober 2020
Vedtagelse af første foreløbige udtalelse om RR via 24 timers skriftlig procedure den	06. november 2020
Ansøgeren indsendte dokumentation som led i en rullende gennemgang af kvalitetsdata til støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelse	06. november 2020

² Disse trin afspejler ikke de yderligere indlæg, som ansøgeren har fremsat under de aktive vurderingsfaser.

Proceduren (Rolling Review 2) startede på	07. november 2020
Rapportørens første vurderingsrapport blev rundsendt til alle CHMP, BWP, Peer Reviewer og ETF på	19. november 2020
BWP ekstraordinære Adobe-møde blev afholdt den	24. november 2020
Opdateret fælles udkast til oversigt og LoQ udarbejdet af ordførere og cirkuleret til CHMP og ETF den	25. november 2020
ETF-diskussioner fandt sted d	26. november 2020
Vedtagelse af 2. midtvejsudtalelse for denne løbende revision pr	30. november 2020
Ansøgningen om markedsføringstilladelsen blev formelt modtaget af EMA d	30. november 2020
Proceduren startede på	1. december 2020
BWP ekstraordinære Adobe-møde blev afholdt den	15. december 2020
Rapportørens første vurderingsrapport blev rundsendt til alle CHMP, BWP, peer reviewer og ETF på	16. december 2020
Medordførers første vurderingsrapport blev rundsendt til alle CHMP-medlemmer den	16. december 2020
BWP ekstraordinært Adobe-møde med en mundtlig forklaring fra ansøgeren blev afholdt den	16. december 2020
ETF-diskussioner fandt sted d	17. december 2020
Rapportørerne rundsendte den fælles vurderingsrapport til alle CHMP medlemmer på	17. december 2020
BWP ekstraordinære Adobe-møde blev afholdt den	18. december 2020
PRAC blev enige om PRAC's vurderingsoversigt og råd til CHMP under et ekstraordinært møde d	18. december 2020
CHMPs ekstraordinære Adobe-møde blev afholdt den	18. december 2020
Følgende GMP- og GLP-inspektioner blev anmodet af CHMP, og deres resultat blev taget i betragtning som en del af Kvalitets-/sikkerheds-/effektivitetsvurdering af produktet:	
• GMP-inspektioner (fjernvurderinger) af lokaliteterne Wyeth BioPharma, Andover (producent DS, QC DS, QC DP) og Pfizer Inc., Chesterfield (QC DP, QC DP), begge beliggende i USA, var udført mellem 20. november 2020 og 2. december 2020. Resultatet af de udførte inspektioner blev offentliggjort den 15 december 2020.	15. december 2020
• En GLP-inspektion hos en CRO i Tyskland mellem 3. til 6. november 2020. Resultatet af den udførte inspektion blev udsendt den 6. november 2020.	6. november 2020

CHMP afgav i lyset af de overordnede data og den videnskabelige drøftelse i udvalget en positiv udtalelse om udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse til Comirnaty d.	21. december 2020
--	-------------------

2. Videnskabelig diskussion

2.1. Problemformulering

2.1.1. Sygdom eller tilstand

COVID-19 er forårsaget af SARS-CoV-2, en zoonotisk virus, der først dukkede op som et menneskeligt patogen i Kina og hurtigt har spredt sig over hele verden ved overførsel fra menneske til menneske. I december 2019 opstod et lungebetændelsesudbrud af ukendt årsag i Wuhan, Kina. I januar 2020 blev det klart, at en ny Coronavirus (2019-nCoV) var den underliggende årsag. I begyndelsen af januar 2020 blev den genetiske sekvens af 2019-nCoV tilgængelig for Verdenssundhedsorganisationen (WHO) og offentligheden, og virussen blev kategoriseret i Betacoronavirus-underfamilien. Ved sekvensanalyse afslørede det fylogenetiske træ et tættere forhold til virusisolater med alvorligt akut respiratorisk syndrom (SARS) end til andre koronavirus, der inficerer mennesker, herunder coronavirus mellem østlige respiratoriske syndromer (MERS). SARS-CoV-2-infektioner og den deraf følgende sygdom COVID-19 har spredt sig globalt og påvirker et stigende antal lande. Den 11. marts 2020 karakteriserede WHO COVID-19-udbruddet som en pandemi. Pr. 1. december 2020 har der været >63 millioner globalt bekræftede COVID-19-tilfælde og >1,4 millioner dødsfald, med 191 lande/regioner berørt.

På tidspunktet for indsendelsen af denne markedsføringsansøgning fortsætter bekræftede tilfælde og dødelighed med at stige globalt. Den igangværende pandemi er fortsat en væsentlig udfordring for folkesundheden og økonomisk stabilitet på verdensplan.

2.1.2. Epidemiologi og risikofaktorer

Hvert individ er i risiko for infektion, da der ikke er nogen allerede eksisterende immunitet mod SARS-CoV-2. Efter infektion udvikler nogle men ikke alle individer beskyttende immunitet i form af neutraliserende antistofresponser og celledigneret immunitet. Det er dog på nuværende tidspunkt uvist i hvilket omfang og hvor længe denne beskyttelse varer.

Ifølge WHO kommer 80 % af de smittede personer uden behov for hospitalsbehandling, mens 15 % udvikler mere alvorlig sygdom og 5 % har brug for intensiv pleje.

Stigende alder og underliggende medicinske tilstande betragtes som risikofaktorer for at udvikle alvorlig sygdom.

2.1.3. Ætiologi og patogenese

SARS-CoV-2 er et RNA-virus med fire strukturelle proteiner. En af dem, Spike-proteinet er et overfladeprotein, som binder det angiotensin-konverterende enzym 2 (ACE-2), der findes på værtsceller. Derfor anses Spike-proteinet som et relevant antigen til vaccineudvikling. Det har vist sig, at antistoffer mod Spike-proteinet neutraliserer virussen og forhindrer infektion.

2.1.4. Klinisk præsentation og diagnose

Præsentationen af COVID-19 er generelt med hoste og feber, med røntgen af thorax, der viser uklartheder i slebet glas eller pletvis skygge. Men mange patienter viser sig uden feber eller røntgenforandringer, og infektioner kan være asymptomatiske, hvilket er relevant for at kontrollere smitte. For symptomatiske forsøgspersoner kan sygdomsprogression føre til akut respiratorisk distress-syndrom, der kræver ventilation og efterfølgende multiorgansvigt og død.

Almindelige symptomer hos indlagte patienter (i rækkefølge af højeste til laveste frekvens) omfatter feber, tør hoste, åndenød, træthed, myalgi, kvalme/opkastning eller diarré, hovedpine, svaghed og rhinoré. Anosmi (lugttab) eller ageusi (tab af smag) kan være det eneste symptom hos cirka 3 % af personer, der har COVID-19.

US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definerede COVID-19-symptomer som at inkludere 1 eller flere af følgende:

- Feber
- Ny eller øget hoste
- Ny eller øget åndenød
- Kuldegysninger
- Nye eller øgede muskelsmerter
- Nyt tab af smag eller lugt
- Ondt i halsen
- Diarré
- Opkastning
- Træthed
- Hovedpine
- Tilstoppet næse eller løbende næse
- Kvalme

Alle aldre kan forekomme med sygdommen, men især tilfælde af dødsfald (CFR) er forhøjet hos personer >60 år. For eksempel var CFR i Italien 0,3 % hos voksne <40 år, men 12,8 % hos voksne i alderen 70 til 79 år og 20,2 % hos patienter >80 år. Comorbiditeter er også forbundet med øget CFR, herunder hjerte-kar-sygdomme, diabetes, hypertension og kronisk luftvejssygdom. Sundhedspersonale er overrepræsenteret blandt COVID-19-patienter på grund af erhvervsmæssig eksponering for inficerede patienter.

I de fleste situationer bruges en molekylær test til at opdage SARS-CoV-2 og bekræfte infektion. Testmetoderne for revers transkriptionspolymerasekædereaktion (RT-PCR) rettet mod SARS-CoV-2 viralt RNA er guldstandard in vitro-metoder til diagnosticering af mistænkte tilfælde af COVID-19. Prøver, der skal testes, opsamles fra næse og/eller hals med en vatpind. Molekylære metoder, der bruges til at bekræfte en aktiv infektion, udføres normalt inden for et par dage efter eksponering og omkring det tidspunkt, hvor symptomerne kan begynde.

2.1.5. Ledelse

Håndteringen af COVID-19 har udviklet sig i løbet af 2020 og omfatter nu antiviral behandling (f.eks. remdesivir), antistoffer administreret fra rekonvalescent plasma og hyperimmune immunglobuliner, antiinflammatoriske midler såsom dexamethason og statiner, målrettede immunmodulerende midler og antikoagulanter. Disse terapier har vist varierende og begrænset indvirkning på sygdommens sværhedsgrad og varighed, med forskellig effektivitet afhængigt af sygdomsstadiet og sygdommens manifestationer.

Mens omsorgen for personer, der har COVID-19 er blevet bedre med klinisk erfaring, er der fortsat et presserende og udækket medicinsk behov for en profylaktisk vaccine under den igangværende pandemi, både for at beskytte særligt sårbare grupper og afbøde virkningerne af pandemien ved en befolkningsniveau, fx for at opretholde et velfungerende sundhedsvæsen, og for at undgå de sociale og økonomiske konsekvenser af de strenge foranstaltninger, der er nødvendige for at mindske virusspredning. Der er i øjeblikket ingen godkendt vaccine i EU til forebyggelse af COVID-19.

Om produktet

BNT162b er en mRNA-vaccine til forebyggelse af COVID-19. Vaccinen er lavet af et mRNA, der koder for fuldlængde SARS-CoV-2 spike glycoprotein (S), indkapslet i lipid nanopartikler (LNP'er). Sekvensen af S-proteinet blev valgt baseret på sekvensen for "SARS-CoV-2-isolatet Wuhan-Hu 1", som var tilgængelig, da programmet blev initieret: GenBank: MN908947.3 (komplet genom) og GenBank: QHD43416. 1 (spike overflade glycoprotein).

Det aktive stof består af et enkeltstrenget, 5'-kappet mRNA, der er oversat til en kodonoptimeret sekvens, der koder for spike-antigenet af SARS-CoV-2. RNA'et indeholder almindelige strukturelle elementer, der er optimeret til at mediere høj RNA-stabilitet og translationel effektivitet (se afsnit 2.2). LNP'erne beskytter RNA'et mod nedbrydning af RNaser og muliggør transfektion af værtsceller efter intramuskulær (IM) levering.

mRNA'et translateres til SARS-CoV-2 S-proteinet i værtscellens cytosol. S-proteinet udtrykkes derefter på celleoverfladen, hvor det inducerer et adaptivt immunrespons. S-proteinet er identificeret som et mål for neutralisering af antistoffer mod virussen og betragtes derfor som en relevant vaccinekomponent.

Vaccinen, BNT162b2 (30 µg), administreres intramuskulært (IM) i to 30 µg doser af den fortyndede vaccineopløsning givet med 21 dages mellemrum.

Tilsigtet indikation: 'Aktiv immunisering til forebyggelse af COVID-19-sygdom forårsaget af SARS-CoV-2-virus hos personer på 16 år og ældre'.

Ansøgningstype og aspekter ved udvikling

Ansøgeren anmodede om behandling af sin ansøgning om en betinget markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 14-a i ovennævnte forordning på grundlag af følgende kriterier:

- Benefit-risiko-balancen er positiv:

Ifølge ansøgeren er der en positiv fordel-risiko-balance for Comirnaty i den aktive immunisering for at forhindre COVID-19-sygdom forårsaget af SARS-CoV-2 hos personer på 16 år og ældre. Dette er baseret på beviser fra det pivotale studie C4591001 (også kaldet BNT162-02), en fase 1/2/3, placebokontrolleret, randomiseret, observeretblind, dosisfindende undersøgelse, der undersøger sikkerhed, tolerabilitet, immunogenicitet, og effektiviteten af SARS-COV-2 RNA-vaccinekandidater mod COVID-19 hos raske individer.

Ansøgeren anførte, at de tilgængelige data til dato indikerer, at dens vaccine var 95 procent effektiv og ikke havde nogen alvorlige bivirkninger, hvilket viste, at vaccinen forhindrede milde og svære former for COVID 19.

- Det er sandsynligt, at ansøgeren vil være i stand til at levere omfattende data.

Ansøgeren har til hensigt at fortsætte det igangværende pivotale fase 3-studie med deltagere som oprindeligt tildelt så længe som muligt, for at opnå langtidsdata og for at sikre tilstrækkelig opfølgning til at understøtte en standard markedsføringstilladelse. I tilfælde af tilgængelighed af en COVID-19-vaccine vil sponsoren appellere til deltagerne om at forblive i den igangværende undersøgelse som oprindeligt randomiseret så længe som muligt, ideelt set indtil en COVID-19-vaccine har fuld myndighedsgodkendelse. I alle tilfælde er det hensigten at følge deltagerne op til de oprindelige planlagte 24 måneder efter vaccination, uanset om deltagerne vælger at gå fra placebo til aktiv vaccination. Sikkerheden og effektiviteten af COMIRNATY hos personer <16 år er ikke blevet fastlagt for denne anvendelse. Fire undersøgelser i pædiatriske forsøgspersoner er planlagt som fastlagt i den pædiatriske undersøgelsesplan. Der er også planlagt en undersøgelse af gravide i EU. En aktiv overvågningssikkerhedsundersøgelse efter godkendelse for at overvåge sikkerheden i den virkelige verden i Comirnaty (undersøgelse C4591010) vil blive udført i EU ved hjælp af primær dataindsamling, der overvåger en kohorte af vaccinerede og evaluerer risikoen for AESI'er. Ansøgeren vil også udføre ikke-interventionelle undersøgelser (test negativt design) af personer, der præsenterer sig på hospitalet eller skadestuen med symptomer på potentiel COVID-19 i en virkelig verden. Disse undersøgelser vil gøre det muligt at bestemme effektiviteten af vaccine i en virkelig verden og mod alvorlig sygdom og i specifikke race-, etniske og aldersgrupper.

- Uopfyldte medicinske behov vil blive behandlet

Da der ifølge ansøgeren ikke er nogen godkendt anden vaccine i EU eller vellykket COVID-19-behandling tilgængelig i EU, eksisterer der et uopfyldt medicinsk behov, som sandsynligvis vil blive imødekommet af denne vaccine i lyset af det høje beskyttelsesniveau, der observeres i det centrale kliniske forsøg.

- Fordelene for folkesundheden ved den umiddelbare tilgængelighed opvejer de risici, der er forbundet med dette at der stadig er behov for yderligere data.

Ifølge ansøgeren blev COMIRNATYs effektivitet til at forhindre COVID-19 påvist ved den endelige analyse. Den observerede VE i hver undergruppe som defineret efter alder, inklusive ældre ≥ 65 år, køn, race/etnicitet, land, overvægtige forsøgspersoner og forsøgspersoner med risiko på grund af komorbiditeter, var generelt i overensstemmelse med effektiviteten af BNT162b2 til at beskytte vaccinerede mod sygdom. Fordelen ved øjeblikkelig tilgængelighed af Comirnaty gennem betinget markedsføringstilladelse er baseret på det faktum, at der ikke er nogen godkendt vaccine eller vellykket COVID-19-behandling tilgængelig i Den Europæiske Union. En effektiv vaccine kan påvirke pandemien på dette kritiske tidspunkt, og et COVID-19-vaccinationsprogram implementeret snart kan sandsynligvis forhindre yderligere pandemibølger og dermed reducere dødeligheden væsentligt

på grund af sygdom.

2.2. Kvalitetsaspekter

2.2.1. Introduktion

Det færdige produkt præsenteres som et koncentrat til dispersion til injektion, der indeholder 225 µg/0,45 ml (før fortynding) af BNT162b2 (5'capped mRNA, der koder for fuldlængde SARS-CoV-2 Spike-protein) som aktivt stof (AS).

Andre ingredienser er: ALC-0315 (4-hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat), ALC-0159 (2-[(polyethylenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid), 1,2-

Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC), kolesterol, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, natriumchlorid, dinatriumphosphatdihydrat, saccharose og vand til injektionsvæsker.

Produktet er tilgængeligt i et 2 mL klart hætteglas (type I glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og en flip-off plastikhætte med aluminiumsforsøgning. Pakningsstørrelse: 195 hætteglas.

Multidosis (5 doser) hætteglasset opbevares frosset og skal optøs før fortynding. Efter optøning skal vaccinen fortyndes og anvendes straks.

Efter fortynding med 1,8 ml natriumchloridopløsning (0,9%) (medfølger ikke), indeholder en dosis (0,3 ml) 30 mikrogram COVID-19 mRNA-vaccine (indlejret i lipidnanopartikler).

2.2.2. Aktivt stof

Generel information

Det aktive stof består af et enkeltstrenget, 5'-kappet mRNA, der er oversat til en kodonoptimeret sekvens, der koder for spike-antigenet af SARS-CoV-2. Vaccinen er baseret på spike glycoprotein (S) af SARS-CoV-2. Sekvensen blev valgt baseret på sekvensen for "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolat Wuhan-Hu-1". Proteinsekvensen indeholder to prolinmutationer, som sikrer en antigen optimal præfusionsbekræftelse (P2 S). RNA'et indeholder ingen uridiner; i stedet for uridin anvendes den modificerede N1-methylpseudouridin i RNA-syntese. Ansøgeren vil give en afklaring om virkningsmekanismen for BNT162b2.

Fremstilling, proceskontrol og karakterisering

Producenter

Det aktive stof er fremstillet og kontrolleret af enten Wyeth BioPharma Division, Andover, USA eller af BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Tyskland, og Rentschler Biopharma SE, Laupheim, Tyskland.

Under proceduren blev en række spørgsmål fremhævet i forbindelse med GMP-status for fremstillingen af det aktive stof og af teststeder for det færdige produkt med henblik på batchfrigivelse.

Disse spørgsmål blev klassificeret som en større indsigelse (MO). Efter yderligere oplysninger blev indhentet fra lokaliteterne og inspektørerne, blev MO anset for løst.

EU GMP-certifikater for fremstillings- og teststederne blev efterfølgende opnået. Som konklusion er passende fremstillingstilladelser og GMP-certifikater på plads for alle fremstillingssteder for aktivt stof og færdige produkter.

Beskrivelse af fremstillingsprocessen og proceskontrol

Der blev givet oplysninger om fremstillingsprocessen og proceskontrol for både Andover og BNT Mainz & Rentschlers produktionssteder.

Fremstillingsprocessen for det aktive stof BNT162b2 omfatter fem store trin. RNA'et syntetiseres fra lineært DNA via et in vitro-transkriptionstrin (IVT). IVT-trinnet efterfølges af en række oprensnings- og filtreringstrin. Til sidst gennemgår RNA'et en sidste filtrering, før det dispenseres og opbevares frosset.

Der blev leveret flowdiagrammer, der præsenterede procestrinene, procesinput og proceskontrollerne for hvert trin. Formålet med hvert trin i fremstillingsprocessen er tilstrækkeligt beskrevet. Områderne for holdetider og procesparametre og rutinemæssige kontroller i processen er opført med tilsvarende acceptkriterier for hvert trin. Det bemærkes, at ikke alle procesparametre er anført, men at listerne omfatter alle kritiske og flere ikke-kritiske procesparametre. Det er aftalt, at de vigtigste procesparametre er beskrevet i dossieret. Ansøgeren har accepteret at opgradere disse parametre til kritiske procesparametre (CPP'er) og inkludere acceptable intervaller for disse CPP'er.

Opdateret information er blevet indsendt under proceduren, som omfattede ændringer af de acceptable områder af flere procesparametre og tilføjelse af nogle kontroller. Strategien findes acceptabel, og ansøgeren vil give oplysninger om acceptable intervaller for nogle parametre.

Det aktive stof opbevares mellem -15°C og -25°C. Transport ved hjælp af en isoleret afsender er kvalificeret, og forsendelsestiden til det færdige produkts produktionssted er defineret. Forsendelsesvalidering af mellemproduktet er aftalt som anbefaling.

Batchnummereringssystemet er tilstrækkeligt beskrevet.

Kontrol af materialer

Der gives et tilstrækkeligt overblik over de råmaterialer og opløsninger, der anvendes i fremstillingsprocessen for det aktive stof.

Der er udleveret repræsentative analysecertifikater. De indsendte oplysninger understøtter den passende kvalitet af råvarer. Det anbefales, at ansøgeren implementerer relevante teststrategier for at sikre en tilstrækkelig mikrobiologisk kontrol for udgangsmaterialerne (REC1) og bør implementere en relevant teststrategi for at sikre, at HEPES (Pfizer) råmateriale, inkluderet i FP's formuleringsbuffer, er fri for kontaminerende RNaser (REC2). Beskrivelsen af syntesen af 5'cap og dets relaterede urenheder blev anmodet om under proceduren. Der blev givet passende information. Ansøgeren bør implementere interne analysemetoder for funktionel aktivitet til frigivelsestestning af enzymer, der anvendes i fremstillingsprocessen på alle relevante fremstillingssteder, inden 1. kvartal 2021 (REC3).

Det aktive stof BNT162b2 fremstilles ved in vitro-transkription under anvendelse af en lineær DNA-skabelon, produceret via plasmid-DNA fra transformerende Escherichia coli-celler.

Den lineære DNA-skabelon er ikke en del af slutproduktet, men definerer sekvensen af mRNA-produktet, og derfor er det fundamentalt at sikre tilstrækkelig kontrol med det aktive stof. Ændringer i fremstillingsprocessen af den lineære DNA-skabelon (f.eks. ændring til plasmidværtscelle) kan resultere i en anden urenhedsprofil i det aktive stof. Yderligere oplysninger om fremstillingsprocessen og kontrolstrategien for dette udgangsmateriale, som i første omgang kun er kort beskrevet, er blevet givet, og dossieret vil blive opdateret i overensstemmelse hermed.

Cellebankerne involveret i plasmidfremstillingsprocessen er beskrevet. Master cell bank (MCB) og working cell bank (WCB) kvalifikationstest er opført. Relevante specifikationer er fastsat, og data fra den aktuelle MCB og WCB leveres. Plasmid-MCB'erne og WCB'erne er tilmeldt et cellebankstabilitetsprogram. Strategien anses for at være tilstrækkelig, idet det bemærkes, at dossieret vil blive opdateret efter behov. En protokol for etablering af fremtidige WCB'er er tilvejebragt.

Efter fermentering høstes cellerne og lyseres kemisk for at genvinde plasmid-DNA'et. Efter dette lyseringstrin oprenses det cirkulære plasmid-DNA. Det cirkulære plasmid-DNA filtreres og opbevares frosset. Strategien for fastlæggelse af den oprindelige holdbarhed er godkendt, og dataene understøtter den foreslåede holdbarhed. En liste over de råvarer samt andre materialer, der er brugt til fremstilling af

lineær DNA-skabelon er tilvejebragt. Alle anvendte materialer er fri for animalsk oprindelse og kommer fra godkendte leverandører.

Specifikationer for det cirkulære plasmid-DNA såvel som for den lineære DNA-skabelon er tilvejebragt.

Proces- og produktrelaterede urenheder, herunder værtscelle-genomisk DNA, RNA, proteiner, endotoksiner, bioburden og plasmidisoformer, for plasmid-DNA'et, kvantificeres rutinemæssigt. Referencematerialet er beskrevet. Implementering af eventuelle ændringer i fremstillingen af den lineære DNA-skabelon skal ansøges om i en variationsansøgning.

Kontrol af kritiske trin og mellemprodukter

Procesparametre og test, der bruges til at kontrollere processen og det aktive stofs kvalitet, leveres. Listen over CPP'er blev forsynet med tilsvarende opdaterede acceptable intervaller.

Der gives en oversigt over kvalitetsegenskaberne med begrundelsen for kritikalitetsopgaven. Begrundelsen for klassificering i CQA eller QA præsenteres for hver egenskab og forekommer rimelig.

Testmetoderne i processen er defineret og beskrevet i dossieret.

Der er givet acceptable oplysninger om det etablerede kontrolsystem til at overvåge og kontrollere fremstillingsprocessen for det aktive stof med hensyn til kritiske såvel som ikke-kritiske driftsparametre og tests i processen. Handlinger, der træffes, hvis grænserne overskrides, er specificeret.

Procesvalidering

Fremstillingsprocessen for BNT162b2 aktivt stof er blevet valideret tilstrækkeligt. Konsistens i produktionen er blevet vist i fuldskala kommercielle procesvalidering/kvalificeringspartier for procesydelser på alle steder. Alle acceptkriterier for de kritiske driftsparametre og acceptkriterier for test i processen er opfyldt, hvilket viser, at rensningsprocessen konsekvent producerer aktivt stof af reproducerbar kvalitet, der overholder den forudbestemte specifikation og acceptkriterier i processen.

I sammenlignelighedsundersøgelser blev der observeret et fald i RNA-integritet for de indledende proces 2 batches sammenlignet med proces 1 batches. Dette diskuteres yderligere i det efterfølgende afsnit om udvikling af fremstillingsprocesser. Efter justering af procesparametre for CTP- og ATP-volumener er RNA-integritetsniveauet mere konsistent, og verificer, at de volumenjusteringer, der er foretaget for ATP- og CTP-volumener, konsekvent giver reproducerbare resultater med RNA-integritetsniveauer mere lig niveauet opnået i proces 1-batches. Da målmængderne for ATP og CTP er blevet øget, skal de dokumenterede acceptable intervaller (PAR'er) justeres, og dossieret opdateres i overensstemmelse hermed (REC8).

Robustheden af DNase-fordøjelsestrinnet anses ikke for at være udtømmende demonstreret, selvom der er rutinemæssig kontrol af resterende DNA-urenheder på det aktive stofniveau. Det er blevet bekræftet, at undersøgelser for at øge robustheden af dette trin er i gang, og disse bør rapporteres (REC7).

Den afsluttede indirekte filterkvalifikationsvurdering er ifølge ansøgeren allerede tilgængelig og bør forelægges til evaluering (REC6).

Relevante holdetider og transporttider er blevet defineret og blev valideret af passende undersøgelser.

Forsendelseskvalifikationsstrategien er beskrevet detaljeret og tager både termiske og mekaniske aspekter af forsendelse i betragtning. Forsendelsesprocedurer og konfiguration for transport af frosne AS til

Fremstillingssteder for færdige produkter blev valideret til at holde produkttemperaturen i det acceptable område i en defineret varighed.

En transportverifikationsundersøgelse er planlagt, og resultaterne vil være tilgængelige i Q1/2021. Anbefalingen om at levere kvalifikationsdata for forsendelsesydelse er blevet godkendt (REC6).

Udvikling af fremstillingsprocesser

Ændringer i procesudvikling blev tilstrækkeligt opsummeret. To aktivstofprocesser er blevet brugt i udviklingshistorien; Proces 1 (klinisk forsøgsmateriale) og proces 2 (kommerciel proces). Der gives detaljer om procesforskelle, begrundelse for at foretage ændringer og resultater fra en sammenlignelighedsundersøgelse. De væsentligste ændringer mellem aktivstofprocesversioner blev beskrevet i dossieret.

Batch-analyseresultater, der viser sammenlignelighed mellem ikke-kliniske og kliniske batches, leveres.

Yderligere karakterisering af produktrelaterede arter og deres relation til de endelige produktspecifikationer vil blive givet som en specifik forpligtelse.

Elektroferogrammer blev præsenteret, der viser ligheder i topmønsteret for RNA-arter, men nogle forskelle mellem proces 1 og 2 blev også bemærket. Det kan derfor ikke konkluderes

identiske arter opnås ved processerne. Det er sandsynligt, at de fragmenterede arter ikke vil resultere i udtrykte proteiner på grund af deres forventede dårlige stabilitet og ringe translationelle effektivitet (se nedenfor).

Imidlertid tillader manglen på eksperimentelle data om det trunke RNA og udtrykte proteiner ikke en endelig konklusion og kræver yderligere karakterisering. Derfor skal der stadig gives yderligere karakteriseringsdata som en specifik forpligtelse (SO1).

Med hensyn til 5' cap-enden af AS'et bekræftede omvendt fase højtydende væskrokromatografi-UV og massespektrometri (LC-UV/MS) karakterisering, at de 5'-capped og uncapped strukturer er de samme, men at der er et lille skift i retning af højere 5'-capping-niveauer i proces 2.

Den rapporterede kvalitetsattribut 'capped-intact RNA' er beregnet til at afspejle andelen af RNA-molekylerne i det aktive stof, som er et fuldstændigt intakt molekyle og har 5'-cap. Det bemærkes, at det capped-intakte RNA ikke måles, men kun beregnes ud fra resultaterne af 5'-cap og %RNA integritetstest. Derfor kan dette argument alene ikke fuldt ud bekræfte sammenligneligheden af proces 2 versus proces 1, og yderligere karakteriseringsdata og begrundelse for specifikationer blev anmodet om.

Ifølge ansøgeren forventes størstedelen af fragmenterne at bestå af trunke transkripter, herunder 5'-regionen, men mangler 3'-regionen og poly(A)-halen. Resultaterne, der indikerer en væsentlig andel af kortere/trunke mRNA med både hætte og poly(A)-hale, er imidlertid ikke i overensstemmelse med dette udsagn. Derfor blev ansøgeren bedt om at diskutere og begrunde de opnåede resultater og forklare den tilsyneladende uoverensstemmelse. Yderligere karakteriseringsdata ved hjælp af en ortogonal metode med berigede prøver for fragmenterede arter blev leveret. Foreløbige karakteriseringsdata på isolerede fragmenterede arter tyder på, at de overvejende inkluderer 5'-hætten, men mangler poly(A)-halen, hvilket understøtter hypotesen om, at de fleste fragmenter ville opstå fra for tidlig afbrydelse af IVT-reaktionen.

Karakteriseringsdataene anmodes om at blive udfyldt med analyse af hovedtoppen fra ionparring RP-HPLC og analyse af andre prøver fra proces 1 og optimeret proces 2 (SO1). Ansøgeren vil fortsætte med at evaluere enhver potentiel overvurdering af poly(A)-hale og bør karakterisere fragmenter for eventuelle fremtidige AS-procesændringer (SO1).

Ydermere var poly(A)-halen af 3'-enden karakteriseret ved LC-UV/MS. Mens resultaterne blev påvist at være sammenlignelige mellem proces 1 og proces 2 batches, blev der identificeret signifikante forskelle. Som forventet blev poly(A)-haleheterogenitet observeret både for proces 1- og proces 2-batch. Der blev således observeret små forskelle i poly(A)-halemønsteret ved sammenligning af proces 1

og proces 2 AS batches. Ansøgeren forklarer, at omfordelingen sandsynligvis skyldes brugen af en lineariseret DNA-plasmidskabelon i proces 2 i stedet for en PCR-afledt DNA-skabelon i proces 1. For begge processer forventes poly(A)halen at være tilstrækkelig lang til at garantere stabilitet af RNA og funktion i translation. Denne forklaring anses for rimelig af CHMP.

Den overordnede primære sekvens af det aktive stof BNT162b2 blev påvist at være sammenlignelig ved LC/MS/MS-oligonukleotidkortlægning. Cirkulær dikroisme (CD) spektroskopi bekræftede, at den højere ordens struktur af proces 1 og proces 2 AS batches var sammenlignelige.

For at demonstrere funktionalitet blev proteinstørrelsen efter in vitro-ekspression af BNT162b2-aktivt stof bestemt. De udtrykte proteinstørrelser blev påvist at være sammenlignelige mellem proces 1 og proces 2 batches. Der anmodes dog om yderligere afklaring og inkludere korrelation med de beregnede molekyllvægte af det intakte S1S2-protein bør påvises. (SO1).

En anden sammenlignelighedsundersøgelse blev præsenteret for at vurdere sammenligneligheden på tværs af Process 2-produktionsfaciliteterne, batches hver fra Andover- og BioNTech-stederne blev inkluderet i undersøgelsen. Derudover er proces 2-batches, planlagt til klinisk forsyning og til nødforsyning på det amerikanske marked og repræsentative batches fra proces 1, inkluderet i sammenligningen.

Som konklusion blev proces 2-batcherne fremstillet på Andover- og BioNTech-stederne vist at være sammenlignelige med hensyn til identitet som overvåget af agarosegeler og 5'Cap-struktur karakteriseret ved LC-UV og efterfølgende MS-analyse. Ydermere blev den primære sekvens og den sekundære struktur demonstreret at være sammenlignelige for alle proces 1 og proces 2 batches inkluderet i undersøgelsen. Poly(A)-halelængde og -fordeling blev undersøgt ved RP-HPLC- og MS-analyse. Alle proces 2 batches blev fundet sammenlignelige, mens proces 1 batches viste et noget anderledes poly(A) halemønster.

Den udtrykte proteinstørrelse efter in vitro-ekspression af det aktive stof BNT162b2 blev bestemt og resultaterne viser sammenlignelighed mellem batches. Imidlertid er identiteten af de bånd, der er identificeret af WB, ikke tilstrækkeligt begrundet, og der anmodes om yderligere afklaring (SO1).

Samlet set bekræfter de indsendte data ensartet og sammenlignelig kvalitet af proces 2 batches fremstillet på Andover- og BioNTech-anlæggene.

Proceskarakteriseringsstudier ved hjælp af nedskaleringsmodeller af individuelle enhedsoperationer blev udført.

Det skal bemærkes, at fremtidige ændringer af enhver af procesparametrene, uanset klassificeringen af CPP eller ikke-CPP, bør ansøges om som variation af vilkårene i MA.

Indledningsvis blev tilsætningsvolumener for ATP og CTP identificeret som ikke-CPP'er, da begge blev leveret i teoretisk overskud. Efter yderligere fremstillingskampagner og yderligere mindre undersøgelser blev det vist, at disse mængder kunne være begrænsende, og sortimentet blev udvidet i den højere ende. Det bemærkes, at efter justeringen af disse volumener er procentdelen af RNA-integritet steget til niveauer, der er mere i overensstemmelse med proces 1-batches. Ikke desto mindre, da målvolumenerne for ATP og CTP er blevet øget for at undgå, at disse nukleotider er hastighedsbegrænsende for at øge procentdelen af RNA-integritet, skal PAR-intervallerne justeres og dossieret opdateres i overensstemmelse hermed (REC8).

De acceptable intervaller for CPP'er vil blive opdateret i dossieret.

En sikkerhedsrisikovurdering for potentielle procesrelaterede urenheder inkluderet i aktivstofprocessen i forhold til patientsikkerhed blev udført. Kilderne til urenhederne er tilstrækkelige adresseret.

Sikkerhedsrisikovurderingsstrategien indebærer sammenligning af den teoretiske værste tænkelige koncentration af urenheder, forudsat ingen fjernelse, med beregnede sikkerhedstærskler.

De værste tænkelige niveauer af resterende råmaterialer og reagenser fra BNT162b2 aktivstofferstillingsprocessen blev beregnet til at være væsentligt under de forudbestemte sikkerhedsgrenser. Dette findes acceptabelt.

Karakterisering

Analytisk karakterisering blev udført på BNT162b2 aktivt stof fremstillet i kommerciel skala. Dette findes acceptabelt.

Den fysisk-kemiske karakterisering involverede primær struktur, 5' cap struktur, poly(A) hale og højere ordens struktur evaluering. Primær struktur blev bekræftet ved oligonukleotidkortlægning og den ortogonale metode, RNA-sekventering ved hjælp af Next Generation Sequencing (NGS) teknologi. Resultaterne bekræfter RNA-sekvensen. 5'-hætten og 3' poly A-halen blev bekræftet ved to separate LC-UV/MS-metoder. Det blev påvist, at den dominerende form af 5'-terminalen er nukleotidsekvensen i fuld længde med 5'-Cap. Den højere ordens struktur af det aktive stof BNT162b2 mRNA blev karakteriseret i opløsning under anvendelse af biofysiske teknikker.

Samlet set blev state-of-the-art metoder anvendt til fysisk-kemisk karakterisering, og resultaterne bekræftede den forventede rækkefølge og kvalitetsegenskaber. Det anbefales, at ansøgeren udførligt beskriver en specifik analysemetodes evne til at påvise mindre mængder af produktrelaterede urenheder i nærværelse af den korrekte form i det aktive stof. (REC9).

En usikkerhed i karakteriseringsafsnittet er, at der ikke præsenteres nogen biologisk karakterisering. Som svar på spørgsmål under proceduren har ansøgeren forpligtet sig til at opdatere dossieret med strategien for styrkebestemmelse og til at behandle relevante funktionelle assays, herunder in vitro-ekspressions- (styrke)resultater og resultater fra analysen af udtrykt proteinstørrelse for aktivstof-parti 20Y513C101. Det anbefales, at ansøgeren diskuterer resultaterne og assay-egnheden for en bestemt metode anvendt til biologisk karakterisering af proteinekspression for det aktive stof (REC10).

Som beskrevet ovenfor er de udtrykte proteinstørrelsesresultater i øjeblikket ikke tilstrækkeligt bekræftede, og der er fastsat en specifik forpligtelse i vilkårene for MA, der kræver deres passende karakterisering (SO1).

Procesrelaterede og produktrelaterede urenheder samt potentielle forurenende stoffer er beskrevet. En række batcher blev evalueret for urenheder, dvs. klinisk, indledende nødforsyning og PPQ batches fra begge produktionssteder.

Den eneste produktrelaterede urenhed, der behandles, er dobbeltstrenget RNA, afledt af in vitro-transkriptionsreaktionen. Resultater fra batcherne af det aktive stof viser, at niveauet af dobbeltstrenget RNA er lavt, acceptabelt og konsistent.

Ud over dobbeltstrenget RNA er der trunke RNA, også omtalt som fragmenterede arter.

Trunke RNA afspejles i AS-specifikationen med hensyn til RNA-integritet. Karakteriseringen af BNT162b2 AS er dog på nuværende tidspunkt ikke fundet at være fuldstændig i forhold til en specifik parameter. Dette er især vigtigt i betragtning af, at de nuværende acceptkriterier for AS og færdigvarer tillader en andel af fragmenterede arter. Ansøgeren skal fremlægge yderligere data for yderligere at karakterisere de trunke og modificerede mRNA-arter til stede i det færdige produkt. Relevante protein-/peptidkarakteriseringsdata for dominerende arter skal angives (SO1).

Resterende DNA-skabelon er en procesrelateret urenhed afledt af den lineariserede DNA-skabelon, der er tilføjet til in vitro-transkriptionsreaktionen. Resterende DNA-skabelon måles som defineret i specifikationen for det aktive stof. Niveauerne styres af en specifikationsgrænse, som anses for passende lav.

De potentielle forurenende stoffer beskrevet i dette afsnit er endotoksin og biobyrd. Acceptable resultater er vist for Proteinase K-puljen, UF-retentat-forudvinding, UF-produktpuljen og det aktive stof for alle undersøgte batcher.

Specifikation

Specifikationerne for det aktive stof indeholder tests for udseende (klarhed, farve (Ph. Eur.)), pH (Ph. Eur.), indhold (RNA-koncentration) (UV-spektroskopi), Identitet af kodet RNA-sekvens (RT-PCR), RNA-integritet (kapillær gelelektroforese), 5'-Cap (RP-HPLC), poly(A) hale (ddPCR)), Residual DNA Template (qPCR), dsRNA (Immunoblot), bakteriel endotoksin (Ph. Eur.) og Bioburden (Ph. Eur.).

Den foreslåede specifikation for aktivt stof anses for acceptabel til godkendelse med hensyn til de egenskaber, der er valgt til rutinemæssig frigivelsestest. Under proceduren blev specifikationsgrænserne for en række attributter skærpet som svar på spørgsmål.

Længden af poly(A)-halerne i BNT162b2-aktivt stof er vigtig for RNA-stabilitet og translationseffektivitet, og selvom sammenlignelige resultater er blevet rapporteret til dato, bør poly(A)-halelængden inkluderes i aktivstoffets frigivelsestest (SO2)).

Rationalet, der blev brugt til at fastlægge acceptkriterierne, er beskrevet detaljeret og baseret på et begrænset datasæt, der er repræsentativt for det aktive stof BNT162b2 fremstillet i den tilsigtede kommercielle skala og proces. Ud fra de tilgængelige data er mRNA-integritet, dsRNA- og Poly(A)-haleacceptkriterier taget i betragtning i forhold til batches anvendt i kliniske undersøgelser og med den påviste produktionskapacitet og skal revurderes og revideres efter behov, efterhånden som yderligere data bliver tilgængelige (SO2).

Styrketest er ikke inkluderet i kontrollen af det aktive stof, men udføres i stedet på niveauet med test for frigivelse af færdigt produkt. I betragtning af dette produkts art er fremgangsmåden godkendt af CHMP.

Analytiske metoder

Alle analysemetoder, der anvendes til testning af det aktive stof, er tilstrækkeligt beskrevet i dossieret.

Følgende test udføres i overensstemmelse med Ph Eur kapitlerne; klarhed (Ph Eur 2.2.1), farve (Ph Eur 2.2.2), pH (Ph Eur 2.2.3), bakterielle endotoksiner (Ph Eur 2.6.14) og biobyrd (Ph Eur 2.6.12).

Alle ikke-kompendielle analysemetoder er tilstrækkeligt beskrevet. Disse analytiske metoder blev passende valideret i forhold til parametrene præsenteret i ICH Q2(R1).

Den tekniske procedure til kvantificering af poly(A)-halen anses generelt for at være tilstrækkeligt beskrevet, men egnetheden af denne metode til det tilsigtede formål mangler stadig at blive bekræftet (SO2).

Batch analyse

Batchresultater præsenteres for batcher af aktivt stof, der anvendes til ikke-klinisk toksikologi, kliniske forsøg, procesydelseskvalifikation (PPQ), nødforsyning og stabilitet.

Generelt viser resultaterne opnået ved anvendelse af den kommercielle proces (proces 2) batch-til-batch-konsistens med nogle få undtagelser.

Referencematerialer

Den nuværende referencestandard omtales som Clinical Reference Material (CRM). Der leveres en stabilitetsprotokol. Ansøgeren har indvilliget i at give yderligere oplysninger, såsom protokol om forberedelse og kvalifikation på det fremtidige referencemateriale, som anmodet (REC12).

Fremover vil der blive implementeret et to-trins system for fremtidigt kommercielt referencemateriale. Et primært referencemateriale (PRM) og et indledende arbejdsreferencemateriale (WRM) vil blive etableret for referencemateriale til det aktive stof.

Beholderlukning

Oplysningerne vedrørende beholderlukningssystem er acceptable. Overholdelse af Ph. Eur. har været verificeret.

Stabilitet

Baseret på de viste begrænsede stabilitetsdata kan en holdbarhed ved $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ godkendes for det aktive stof, når det opbevares i det kommercielle beholderlukkesystem. Stabilitetsprogrammet er designet til at følge ICHs retningslinjer. De anvendte testmetoder er stabilitetsindikerende. Data fra webstederne Andover, Mainz, Rentschler er inkluderet.

Det bemærkes, at ansøgeren oplyser, at der i øjeblikket er i gang med testning af de kliniske batches, og dossieret vil blive opdateret med data for disse batches, samt eventuelle nye tilgængelige data for de primære procesvalideringsbatches. Termiske cyklusundersøgelser er blevet påbegyndt, og mindst én procesvalideringsbatch vil blive udsat for fotostabilitetsundersøgelser på et fremtidigt tidspunkt.

Baseret på de fremlagte stabilitetsdata kan en holdbarhed ved $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ godkendes for det aktive stof, når det opbevares i det kommercielle lukkesystem.

2.2.3. Færdig lægemiddel

Beskrivelse af produktet og den farmaceutiske udvikling

Det færdige BNT162b2-produkt (FP) leveres som et konserveringsmiddelfrit, 5-dosis multidosis-koncentrat, der skal fortyndes før intramuskulær injektion. Det færdige produkt er en steril dispersion af RNA indeholdende lipid nanopartikler (LNP'er) i vandig kryobeskyttende buffer.

Hvert hætteglas, der indeholder 0,45 mL af det færdige produkt ved pH 6,9 - 7,9, er designet til at levere i alt 5 doser efter fortynding ved tilsætning af 1,8 mL steril 0,9 % natriumchloridopløsning til et samlet volumen på 2,25 mL. Hver dosis indeholder 30 µg RNA i 0,3 mL.

Overfyldning af hætteglasset er påkrævet for at sikre, at de fulde fem doser kan fjernes fra multidosis-hætteglasset efter fortynding og administreres korrekt under hensyntagen til potentielt tab af produkt under disse fortyndings- og administrationstrin. Begrundelsen for overfyldningen er tilstrækkeligt diskuteret og vurderet at være acceptabel. Ansøgerens udviklingsdata og færdige produkttest bekræfter, at 5 doser konsekvent kan ekstraheres fra hætteglasset og leveres efter fortynding.

Det færdige produkt leveres i et 2 mL hætteglas forseglet med en bromobutylgummiprop og en aluminiumsforsegling med flip-off plastikhætte.

Den fulde liste over hjælpestoffer er anført ovenfor i afsnit 2.2.1; ALC-0315 og ALC-0159 (funktionelle lipider), DSPC og kolesterol (strukturelle lipider), kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, natrium

chlorid og dinatriumphosphatdihydrat (bufferkomponenter), saccharose (kryobeskyttelsesmiddel) og vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer undtagen de funktionelle lipider ALC-0315 og ALC-0159 og det strukturelle lipid DSPC overholder Ph. Eur. De funktionelle lipid-hjælpestoffer ALC-0315 og ALC-0159 er klassificeret som nye hjælpestoffer.

Både strukturelle lipider DSPC og kolesterol bruges i flere allerede godkendte færdige produkter. Der blev givet en begrundelse for, hvorfor DSPC ikke anses for at være et nyt hjælpestof. DSPC anvendes som en del af LNP for det EU-godkendte færdige produkt Onpattro, som indgives intravenøst i en meget højere dosis end den intramuskulære dosis for dette produkt. Derudover; DOPC, et strukturelt beslægtet lipid, er til stede i færdige produkter godkendt i EU til intramuskulær administration. Det blev derfor konkluderet, at informationsniveauet for DSPC er i overensstemmelse med kravene til et kendt hjælpestof er tilstrækkeligt og behørigt begrundet.

Hætteglasset, proppen og forseglingskomponenterne er i overensstemmelse med den relevante Ph. Eur. monografier til primære beholdere og lukninger.

Formuleringsudvikling

Afsnittet om formuleringsudvikling beskriver og begrundet den valgte formulering og er tilstrækkeligt omfattende.

Formuleringsudviklingsundersøgelserne af de RNA-holdige lipidnanopartikler er blevet grundigt beskrevet. LNP'erne består af fire lipider, der hver har et funktionelt eller strukturelt formål. De dannede RNA-holdige LNP'er er faste partikler. Desuden viser de akkumulerede batch-data til dato konsistent fremstilling af lipid-nanopartikler både med hensyn til størrelse og polydispersitet.

Lipid-relaterede urenheder er blevet identificeret i det færdige produkt og er blevet karakteriseret. En undersøgelse er blevet indledt og er i gang for at vurdere og gennemgå potentielle grundlæggende årsager. Resultatet af undersøgelsen skal oplyses (SO2).

Visuelle partikler er lejlighedsvis blevet observeret i færdige produktbatcher. Karakteriseringsdata er blevet præsenteret og kontrolstrategien er blevet diskuteret. Dataene viser, at partiklerne består af komponenter i den færdige produktformulering. En 100 % visuel inspektion udføres under fremstillingen, og det automatiske inspektionssystem opdateres for at forbedre inspektionen. Rutinemæssig frigivelse eller rutinemæssige stabilitetsdata indikerer, at partiklernes tilbøjelighed til at dannes efter opbevaring er lav. Hvis der observeres partikler i den fortyndede vaccine, skal hætteglasset

blive kasseret.

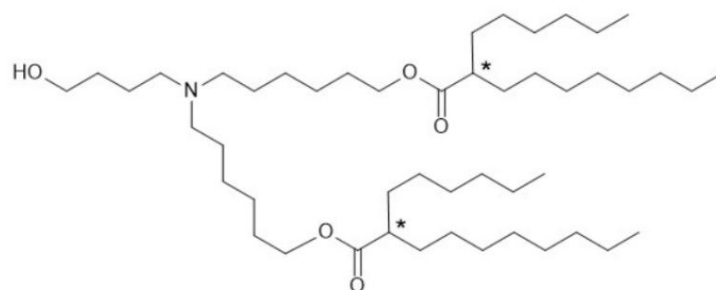
Nye hjælpestoffer

To nye hjælpestoffer er inkluderet i det færdige produkt, det kationiske lipid ALC-0315 og det PEGylerede lipid ALC-0159. Der gives begrænset information om de nye hjælpestoffer.

ALC-0315 (kationisk lipid)

Det nye hjælpestof ALC-0315 er et kationisk lipid, der indeholder en tertiær amin og to esterdele, ((4-hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat).

Figur 1 ALC-0315 struktur



Asterisks (*) indicate chiral centers.

Der gives en kort beskrivelse af den kemiske syntese. Leverandørerne er defineret i dossieret. En lignende fremstillingsproces anvendes til ALC-0315 i kliniske og kommercielle færdige produktbatcher.

For at bekræfte renhedsprofilen og sikre omfattende kvalitetskontrol og batch-til-batch-konsistens gennem hele det færdige produkts livscyklus skal ansøgeren give yderligere oplysninger om synteseprocessen og kontrolstrategien for hjælpestoffet ALC-0315. (SO4)

Den foreslåede specifikation anses for acceptabel baseret på de tilgængelige data. Yderligere oplysninger vedrørende specifikationer, der bør gives (SO4).

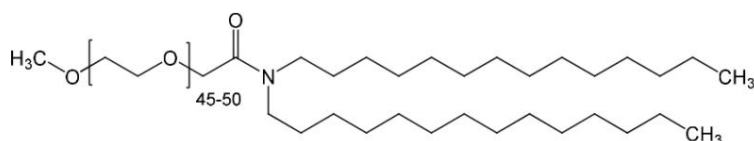
Stabilitetsdata fra én leverandør indikerer, at ALC-0315 er stabil, når den opbevares under de anbefalede opbevaringsforhold. Derudover er excipiensen stabil ved stuetemperatur, egnet til brug i yderligere fremstillingstrin. Stabilitetsdata fra én leverandør anses for repræsentative for lipid fra en anden leverandør.

Lipidrelaterede urenheder er blevet observeret i nogle nyligt fremstillede færdige produktbatches, korreleret med ALC-0315 lipidbatches. Kvaliteten af ALC-0315 hjælpestof anses for acceptabel baseret på de tilgængelige data på betingelse af, at specifikke urenheder i det færdige produkt vil blive yderligere evalueret (SO2).

ALC-0159 (PEGyleret lipid)

Det nye hjælpestof ALC-0159 er et PEGyleret lipid, 2 [(polyethylenglycol)-2000]-N,N ditetradecylacetamid.

Figur 2 ALC-0159 struktur



Der gives en kort beskrivelse af den kemiske syntese.

Leverandørerne er defineret i dossieret. Samme leverandør blev brugt under udviklingen til kliniske fase 1, 2 og 3 studier. Den samme syntetiske rute blev brugt til ALC-0159 under hele udviklingen af det færdige produkt.

For at bekræfte renhedsprofilen og sikre omfattende kvalitetskontrol og batch-til-batch-konsistens gennem hele det færdige produkts livscyklus, anmodes ansøgeren om at give yderligere oplysninger om synteseprocessen og kontrolstrategien for hjælpestoffet ALC-0159.

(SO5)

Den foreslåede specifikation anses for acceptabel baseret på tilgængelige data. For at forbedre urenhedskontrolstrategien og sikre batch-til-batch-konsistens af det færdige produkt, er der dog yderligere oplysninger om specifikationer, der bør gives (SO5).

Stabilitetsdata indikerer, at ALC-0159 er stabil, når den opbevares ved de anbefalede opbevaringsforhold.

Udvikling af fremstillingsprocesser

Udviklingshistorien for det færdige produkt er tilstrækkeligt beskrevet. Processen er overført til kommercielle faciliteter til fremstilling af senere kliniske materialer, nødforsyning og kommerciel forsyning. En tabel over det færdige produktpartis genealogi og brug er leveret.

Ansøgeren anfører, at sammenlignelighed påvises i en trinvis tilgang gennem en kombination af frigivelsestest og udvidede karakteriseringsmetoder. Der er enighed om, at sammenlignelighed var tilstrækkeligt påvist med kun små forskelle.

Under den nuværende reguleringsprocedure blev resultaterne af frigivelsestest af en række nyligt fremstillede GMP-batcher præsenteret. Frigivelsesdataene for GMP-batcherne sammenlignes med de kliniske batches samt med resultaterne af nødforsyningspartierne. Der er enighed om, at de bemærkede forskelle er få og mindre for alle test, der er inkluderet i FP-specifikationen, og at sammenlignelighed er blevet tilstrækkeligt påvist under de specifikke forpligtelser, der er beskrevet yderligere, for de testede egenskaber og givet pandemien. Derudover vil sammenligningen blive yderligere udvidet med yderligere karakteriseringstest på fremtidige partier af færdigt produkt. Ansøgeren har bekræftet, at testning vil blive udført i henhold til den aftalte protokol for sammenlignelighedstest for færdige produkter, og resultaterne vil blive indsendt inden for rammerne af en specifik forpligtelse (SO3).

En samtidig valideringstilgang vil blive brugt på grund af det presserende behov for dette produkt og den pandemiske situation. Begrundelsen for denne tilgang er dokumenteret og er aftalt. Denne samtidige tilgang kræver, at foreløbige rapporter skal dokumenteres for hver enkelt valideringskørsel. Der vil blive udarbejdet en samlet rapport pr. lokalitet, der opsummerer alle evalueringer og indeholder en sammenlignelighedsvurdering af dataene for alle fremstillede partier. Til sidst vil der blive skrevet en afsluttende rapport knyttet til denne plan, som opsummerer alle resultater fra de forskellige valideringsrapporter. Procesvalidering (PPQ) for batcher i kommerciel skala blev påbegyndt, og en sammenfattende rapport fra ét PPQ-valideringsbatch blev leveret.

Sammenfattende, givet at et acceptabelt valideringsprogram på den kommercielle facilitet er blevet etableret, og en sammenfattende rapport fra én PPQ-valideringsbatch blev leveret, anses oplysningerne om procesvalidering for acceptabel med forbehold af den aftalte specifikke forpligtelse om, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal levere yderligere validering data (SO3).

Udviklingen af fremstillingsprocessen er omfattende beskrevet, og kritiske procesparametre er defineret. Proceskarakteriseringsstudier ved hjælp af nedskaleringsmodeller af individuelle enhedsoperationer blev udført.

Overordnet kontrolstrategi blev præsenteret, men nogle parametre og intervaller kan blive opdateret efter PPQ og yderligere karakteriseringsundersøgelser afsluttet. Hvad angår vurdering af den overordnede kontrolstrategi, er der behov for et komplet sæt data og information, dette dokument vil blive vurderet, når det er færdigt. En tidsplan for levering af det endelige datasæt er aftalt med ansøger (SO3).

Den analytiske teststrategi for færdigt produkt har ændret sig gennem udviklingen, og disse ændringer er blevet beskrevet. Der er udført brodannelsesundersøgelser for analytiske test, der er blevet ændret eller erstattet (undersynlige partikler, identiteten af kodet RNA-sekvens og RNA-integritet).

Dette findes acceptabelt.

Beholderlukningssystem

Udviklingen af beholderlukningssystemet er tilstrækkeligt præsenteret. Den primære emballage er sammensat af hætteglas af glas og gummiprop og er i overensstemmelse med de kompendielle krav i Ph. Eur.

Der er udført kontrollerede ekstraktionsundersøgelser på bromobutylgummipropen. Ansøgeren vil fremlægge de opdaterede resultater fra undersøgelsen af udvaskbare stoffer til vurdering. (REC13)

Mikrobiologiske egenskaber

Beholderens luknings integritetstest er blevet udført for at vise, at præsentationen af 2 mL beholderlukningen er integreret.

For at forbedre kontrolstrategien bør indehaveren af markedsføringstilladelsen levere valideringsresultater af alternativ sterilitetstest, dvs. hurtig sterilitetstest til vurdering før implementering (REC14).

Kompatibilitet

De beskrevne undersøgelser er blevet udført for at vurdere FP's fysisk-kemiske stabilitet efter fortynding med 0,9% natriumchloridopløsning i det originale hætteglas samt almindeligt anvendte kommercielt tilgængelige administrationskomponenter og ved brug af værste tænkelige betingelser for dosering og administration i kliniske omgivelser. Den optøede holdetid (brugsperiode) for ufortyndet færdigt produkt er blevet defineret som 5 dage ved 2-8 °C og 2 timer ved op til 30 °C.

De viste resultater understøtter den fysisk-kemiske stabilitet af FP fortyndet i 0,9 % natriumchloridopløsning i op til 24 timer ved omgivende eller nedkølede temperaturer (2-30 °C) efter en optøet opholdstid i brug på op til 5 dage ved 2-8 °C og 2 timer ved 30°C.

Forenelighed med doseringskomponenter (sprøjter og kanyler) er etableret i op til 6 timer.

Endvidere er der udført et mikrobiologisk holdtidsstudie i brug ved hjælp af en udfordringstest omfattende fem kompendielle mikroorganismer. Ingen signifikant vækst ($>0,5 \log_{10}$ fra startpunktet) blev observeret for nogen af mikroorganismene inden for 12 timer efter inokulering med opbevaring ved 20-25°C af fortyndet FP i 0,9% natriumchloridopløsning. Derfor, baseret på resultaterne fra den mikrobiologiske ibrugtagningstidsundersøgelse, aftales den foreslåede ibrugsperiode på op til 6 timer ved omgivende temperaturer, som afspejlet i produktinformationen. Endvidere oplyses det også af ansøgeren, at ibrugtningsperioden er i overensstemmelse med WHO's politik for brug af åbnede multi-dosis vaccine hætteglas (WHO Policy Statement: Multi-dosis vial policy (MDVP) – håndtering af multi-dosis vaccine hætteglas dosis vaccine hætteglas efter åbning, rev 2014).

Foreneligheden af det færdige produkt er acceptabelt påvist af de udførte fortyndings- og administrationssimuleringsundersøgelser.

Fremstilling af produktet og processtyringer

Det færdige produkt er batchfrigivet af Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Belgien eller BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Tyskland. GMP-status for fremstillings- og teststeder for det færdige produkt er blevet bekræftet.

Fremstillingsprocessen for det færdige produkt omfatter følgende hovedtrin: optøning og fortynding af aktivt stof, LNP-dannelse og stabilisering, bufferudveksling, koncentration og filtrering, koncentrationsjustering og tilsætning af kryobeskyttelsesmiddel, sterilfiltrering, aseptisk påfyldning, visuel inspektion, mærkning, frysning og opbevaring. Kritiske fremstillingstrin diskuteres, og relevante i processtyring anvendes.

Dossier bør opdateres for at give flere detaljer om forøgelse af batchstørrelsen, herunder antal anvendte AS-posere og batcher, konfiguration af anvendte filteroverflader og proceskontroller (REC14). Fraværet af en test for restprodukter anses for acceptabelt.

Forsendelsesgodkendelse

Dette afsnit giver et resumé af kvalificeringen af forsendelsesprocessen til transport af BNT162b2 færdigt produkt med passive termiske forsendelsescontainere til luft- og vejforsendelser ved temperaturforhold på -90 til -60 °C fra det færdige produkts fremstillings- og emballeringssted til doseringsstedet i EU.

Korte tidsperioder uden for den planlagte rutinemæssige forsendelsestilstand på -90 til -60 °C under transport og på distributionssteder er blevet defineret.

Forsendelsestemperaturområdet på -90 til -60 °C er baseret på tilgængelige stabilitetsdata.

En optønings- og genfrysningscyklus er tilladt under transport. Tid under transport uden for det påtænkte opbevarings- og forsendelsestemperaturområde (-90 til -60 °C) uden optøning er tilladt i specificerede tider og betingelser for flere overførsler og omfordeling under forsendelse med efterfølgende genfrysning til -90 til -60 °C mellem overførsler. Temperaturudflugtstillæggene understøttes af data.

De valgte forsendelsesmetoder omfatter forsendelsescontainere designet til at opretholde produkttemperaturen gennem en kombination af isolering og tøris. Ansøgeren har tidligere erfaring med disse passive termiske transportmidler og har demonstreret, at de opretholder temperaturområdet -90 til -60 °C under produktforsendelser, herunder mindre forsendelsesforsinkelser og korte eksponeringer for ekstreme temperaturer, der lejlighedsvis observeres under forsendelse og håndtering.

Alle forsendelser overvåges løbende ved hjælp af temperaturløggere.

Den overordnede kvalifikationsstrategi tog både termiske og mekaniske aspekter af skibsfart i passiv termisk transport i betragtning, understøttet af operationel kvalifikation og ydeevne kvalifikationstest. Et resumé af forsendelseskvalifikationsstrategien er givet.

For den passive termiske transport er kvalifikationen fokuseret på det passive systems evne til at opretholde de krævede temperaturer med specificerede faseændringsmaterialer eller tøris, når det udsættes for omgivende temperaturprofiler i værst tænkelige sæsoner. Disse undersøgelser udføres i laboratoriekamre for at simulere sommeren som værst tænkelige omgivende profiler.

En simuleret distributionsundersøgelse påviste det færdige produkt og emballagens integritet efter eksponering for simulerede distributionsfareforhold, efter varigheden skitseret i de værst tænkelige forlængede transportbaner.

Resultater af termisk kvalifikation har opfyldt specificerede acceptkriterier og supportforsendelser af BNT162b2 færdigt produkt ved hjælp af passiv termisk transport forsendelsesbeholdere enten direkte eller

via kvalificerede distributionscentre. Passiv termisk transportydelseskvalifikation og den simulerede forsendelsesundersøgelse af virkningstest af færdige produkter er blevet udført for at fuldføre forsendelseskvalifikation, der vurderer både termiske og mekaniske aspekter af forsendelse.

Procesparametre for opbevaring og forsendelse er fundet acceptable.

Medier fylder

Mediefyldninger er blevet udført for påfyldningslinjen for at validere den aseptiske påfyldningsproces og blev kørt i overensstemmelse med retningslinjerne. Resultater er blevet tilvejebragt fra tre på hinanden følgende simuleringsundersøgelser og gav tilfredsstillende resultater uden forurenede enheder. Resultater for mediefyld dækker den maksimale procestid for fremstilling af færdigt produkt og simulerer worst-case fremstillingsforhold. Mediefyldningsvalideringen viste, at aseptiske forhold opretholdes under påfyldningsprocessen. For påfyldningslinjen vil den maksimale tid blive fastsat efter afslutning af mediefyldkvalifikationsstudier. Dette findes acceptabelt.

Verifikation af testmetoder i processen

Data om verifikation af igangværende testmetoder var afventende på tidspunktet for den nuværende reguleringsprocedure og bør leveres i løbet af 2. kvartal 2021 (REC15).

Hold tider

Holdtider er fastsat. Det bemærkes, at enhver ændring af dette afsnit skal indsendes til agenturet via en ændringsansøgning.

Procesvalideringsplan

En FP-procesvalideringsplan er blevet leveret.

En samtidig valideringstilgang vil blive brugt på grund af det presserende behov for dette produkt og den pandemiske situation. Begrundelsen for denne tilgang er blevet dokumenteret. Denne samtidige tilgang kræver, at foreløbige rapporter skal dokumenteres for hver enkelt valideringskørsel. Der vil blive udarbejdet en samlet rapport pr. lokalitet, der opsummerer alle evalueringer og indeholder en sammenlignelighedsvurdering af dataene for alle fremstillede partier. Til sidst vil der blive skrevet en afsluttende rapport knyttet til denne plan, som opsummerer alle resultater fra de forskellige valideringsrapporter.

Det er beskrevet i dossieret, at PPQ-batches i kommerciel skala vil blive fremstillet i løbet af december 2020 til januar 2021, og ansøgeren har fremlagt en procesvalideringsplan. For at bekræfte sammenhængen i fremstillingsprocessen for det færdige produkt skal ansøgeren fremlægge yderligere valideringsdata senest marts 2021. (SO3)

Filtervalidering

Der er givet acceptable oplysninger under proceduren for filtervalidering på de filtre, der anvendes til sterilfiltrering, som beskriver materialet, porestørrelsen og overfladearealet. Alle undersøgelsesresultater opfyldte de forudbestemte acceptkriterier, og undersøgelserne for mikrobiel retention, membrankompatibilitet, ekstraherbare stoffer og integritetstestbestemmelse har vist, at filtrene er egnede til sterilfiltrering af det færdige produkt. Herudover har ansøgeren præciseret, at det anvendte filter vedr

biobelastningsreduktion er identisk med de filtre, der bruges til sterilfiltrering.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør levere resultaterne til vurdering fra filtervalideringen, så snart de er tilgængelige (REC23).

Kontrol af hjælpestoffer

ALC-0315 og ALC-0159 er nye hjælpestoffer, som ikke tidligere er brugt i et godkendt færdigt produkt inden for EU. Yderligere oplysninger findes separat i afsnit A.3 i dossieret.

DSPC er et ikke-kompendielt hjælpestof, der er tilstrækkeligt kontrolleret af en intern specifikation.

Kolesterol er tilstrækkeligt kontrolleret i henhold til Ph. Eur. monografi med yderligere tests for resterende opløsningsmidler og mikrobiel forurening.

De øvrige hjælpestoffer (saccharose, natriumchlorid, kaliumchlorid, dinatriumphosphatdihydrat, kaliumdihydrogenphosphat og vand til injektion) er kontrolleret i henhold til respektive Ph.

Eur. monografi.

Forarbejdningshjælpemidlerne ethanol og citratbuffer er kontrolleret i henhold til Ph. Eur. standarder og for HEPES og EDTA henvises til det aktive stof.

Produkt specifikation

Frigivelses- og stabilitetstestspecifikationerne for det færdige BNT162b2-produkt inkluderer tests for udseende (visuelt), udseende (synlige partikler), undersynlige partikler (Ph. Eur.), pH (Ph. Eur.), osmolalitet (osmometri), LNP-størrelse (dynamisk Lysspredning), LNP-polydispersitet (dynamisk lysspredning), RNA-indkapsling (fluorescensanalyse), RNA-indhold (fluorescensanalyse), ALC-0315-indhold (HPLC-CAD), ALC-0159-indhold (HPLC-CAD), DSPC-indhold (HPLC) -CAD), Kolesterolindhold (HPLC-CAD), ekstraherbart volumen (Ph. Eur.), Lipididentiteter (HPLC-CAD), Identitet af kodet RNA-sekvens (RT-PCR), Styrke/in vitro-ekspression (cellebaseret flow) cytometri), RNA-integritet (kapillær gelelektroforese), bakteriel endotoksin (Ph. Eur.), Sterilitet (Ph. Eur.) og beholderlukningsintegritet (farveindtrængning). For alle kvalitetsegenskaber testet på stabilitet bortset fra RNA-integritet er acceptkriterierne for frigivelse og stabilitetstestning i hele holdbarheden de samme.

Specifikationsdokumentet for færdigt produkt i afsnit 3.2.P.5.1 i dossieret omfatter et omfattende panel af relevante tests sammen med tilsvarende acceptkriterier.

Med undtagelse af osmolalitet, volumen af injektioner i beholdere, HPLC-CAD (lipididentiteter) og RT-PCR (identitet af kodet RNA-sekvens), som kun udføres ved FP-frigivelse, udføres alle andre analytiske procedurer ved frigivelses- og stabilitetsundersøgelser for færdigt produkt. Det er oplyst af ansøgeren, at de acceptkriterier, der anvendes for stabilitet under holdbarheden, vil være de samme som de acceptkriterier, der anvendes ved partifrigivelse.

Adskillige spørgsmål i relation til acceptkriterierne i FP-specifikationerne blev rejst under proceduren (dvs. LNP-størrelse, polydispersitet, RNA-indkapsling, in vitro-ekspression og RNA-integritet).

Acceptkriterierne blev skærpet.

For styrke, RNA-integritet, RNA-indkapsling, lipidindhold og polydispersitetsindeks vil acceptkriterierne blive revurderet i løbet af 2. kvartal 2021 for at sikre en ensartet produktkvalitet ved at give yderligere information til at forbedre kontrolstrategien. Dette anses for acceptabelt under forudsætning af en specifik forpligtelse. (SO2)

Hætteglasset indeholder en overfyldning for at sikre, at det fulde nødvendige volumen (5 doser) kan leveres efter fortynding og administration i overensstemmelse med produktinformationen. Den færdige produktspecifikation inkluderer en test for at bekræfte, at det ekstraherbare volumen fra hætteglasset giver 5 doser. Under proceduren foreslog ansøgeren at opdatere produktinformationen og brugsanvisningen for at angive, at der kan indgives op til 6 doser fra hætteglasset. Denne foreslåede ændring af produktinformationen blev ikke anset for acceptabel, da der ikke blev fremlagt understøttende data for at påvise, at 6 doser konsekvent kan udtrækkes. For at understøtte en sådan ændring i produktinformationen bør der indsendes en variation for at opdatere specifikationsgrænserne for ekstraherbar volumen, understøttet af passende farmaceutiske udviklingsdata til støtte for påstanden om 6 doser (REC21).

Der blev fremlagt en risikovurdering vedrørende risikoen for N-nitrosamin-urenheder, som konkluderede, at der ikke er nogen risiko for tilstedeværelsen af nitrosaminer i det færdige produkt under hensyntagen til den aktive

stof, den færdige produktformulering og primær emballage. Risikovurderingen anses for acceptabel.

Det anbefales, at der gives en risikovurdering med hensyn til den potentielle tilstedeværelse af elementære urenheder i det aktive produkt baseret på de generelle principper, der er beskrevet i afsnit 5.1 i ICH Q3D (REC17).

Et spørgsmål blev rejst under proceduren, da der ikke var givet oplysninger og diskussion i dossieret om lipid-relaterede urenheder, der stammer fra nedbrydningen af LNP. Det hævdes af ansøgeren, at med hensyn til potentielle lipid-relaterede urenheder, der stammer fra nedbrydning af LNP'er, er der ikke observeret nogen nedbrydning af LNP FP i stabilitetsundersøgelserne ved den anbefalede opbevaringstemperatur (-70 til -90 °C) for LNP som vist ved specifikationer for størrelse og polydispersitet, RNA-indkapsling, RNA- og lipidindhold og RNA-integritetskvalitetsattributter. Dette er anerkendt.

Derudover bør der udføres yderligere evaluering af lipid-relaterede urenheder i det færdige produkt, og resultaterne indsendes og diskuteres inden for rammerne af en specifik forpligtelse (SO2).

Analytiske metoder

De anvendte analytiske metoder er tilstrækkeligt beskrevet og (ikke-kompendielle metoder) behørigt valideret i overensstemmelse med ICH-retningslinjer.

Batch analyse

Dossieret inkluderer testresultater af fire nyligt fremstillede GMP-batcher. Disse færdige produkt GMP-batches blev fremstillet på det kommercielle FP-produktionssted. Frigivelsesdataene for disse GMP-batches sammenlignes med min-max-intervaller for de små kliniske batches samt med resultaterne af nødforsyningspartierne. Der er enighed om, at de bemærkede forskelle er få og mindre for alle tests inkluderet i FP-specifikationen. Det kan derfor konkluderes, at sammenlignelighed er blevet tilstrækkeligt påvist for de testede egenskaber i betragtning af pandemien og i betragtning af, at yderligere data skal tilvejebringes inden for rammerne af en specifik forpligtelse. Derudover vil sammenligningen blive yderligere udvidet med yderligere karakteriseringstest på fremtidige PPQ-batches af færdigt produkt.

Ansøgeren har bekræftet, at testning vil blive udført i overensstemmelse med testprotokol for sammenlignelighed med færdige produkter, og resultaterne vil blive leveret inden for rammerne af specifik forpligtelse (SO3).

Referencematerialer

Det færdige produktreferencemateriale er det samme som for aktivt stof.

Stabilitet af produktet

Der foreslås en holdbarhed på 6 måneder for det færdige produkt, når det opbevares på det anbefalede lager tilstand fra -90°C til -60°C.

Ansøgeren har leveret stabilitetsresultater i op til 6 måneder ved -80 til -60°C af en klinisk batch og op til 6 måneder af en ikke-klinisk batch af færdigt produkt. To ugers data leveres også for to nødforsyninger under anbefalede opbevaringsforhold. Derudover er der nystartede stabilitetsstudier af de nyligt fremstillede GMP-batcher samt planer om at igangsætte stabilitetsstudier på fremtidige PPQ-batches.

Stabilitetsdata er også blevet leveret ved accelererede (-40°C til +5°C) og stressede (+25°C til +30°C) opbevaringsforhold.

Stabilitetsundersøgelserne er udført i overensstemmelse med ICH Q5C (Quality of biotechnological products: Stabilitetstest af bioteknologiske/biologiske produkter) og samme eller repræsentative beholder-

lukkesystem anvendes i disse stabilitetsundersøgelser, som vil blive brugt til kommercielle batcher. De anvendte testmetoder er stabilitetsindikerende.

Samlet set indikerer de præsenterede stabilitetsdata ingen tegn på nedbrydning, signifikante tendenser eller ændringer med hensyn til kvalitet ved de anbefalede opbevaringsforhold (-90 til -60°C).

Ansøgeren har fremlagt opdaterede rapporter fra de igangværende stabilitetsundersøgelser, og de præsenterede data anses for tilstrækkelige og understøtter påstanden om holdbarhed, da sammenligneligheden har været tilstrækkelig påvist mellem GMP-batches i kommerciel skala og de små kliniske batches.

Derudover er den indledende brugsperiode for det optøede ufortyndede hætteglas 5 dage ved 2-8°C efterfulgt af opbevaring ved op til 30°C i ikke mere end 2 timer. Dette findes acceptabelt.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er også blevet påvist i 6 timer ved 2°C til 30°C efter fortynding i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsopløsning.

Det er beskrevet, at de fremtidige PPQ-lots vil blive tilmeldt stabilitetsprogrammet, og stabilitetsprotokollen er defineret i dossieret. Dette er acceptabelt; ansøgeren bør dog forpligte sig til at levere 6 måneders stabilitetsdata for PPQ-batchene til vurdering, så snart de er tilgængelige.

(REC20). Uanset anmodninger om yderligere stabilitetsopdateringer, i overensstemmelse med EU's GMP-retningslinjer, bør ethvert bekræftet resultat uden for specifikationen eller væsentlig negativ tendens rapporteres til rapportøren og EMA.

Det er blevet afklaret af ansøgeren, at resultaterne af fotostabilitetstestundersøgelser vil blive fremlagt til vurdering (REC19).

Det anbefales, at ansøgeren undersøger mulighederne for en øget temperatur ved langtidsopbevaring for det færdige produkt fra -70°C til -20°C. Derudover bør ansøgeren undersøge muligheden for at forlænge opbevaringstiden under brug (før fortynding) på 5 dage ved 2-8°C samt mulighederne for at forlænge kravene for transportforhold ved 2-8°C (REC22).

En holdbarhed på 6 måneder for det færdige produkt ved -90 til -60°C accepteres.

Tilfældige midler

Sikkerhedsevaluering af utilsigtede midler er blevet leveret for AS-produktionsstederne og for det færdige produkts fremstillingssted.

Reagenser, der anvendes til fremstilling af aktive stoffer og i etableringen af MCB og WCB, er de eneste materialer af animalsk oprindelse, der anvendes til fremstilling af BNT162b2. Ansøgeren har identificeret kontaminering af produktet med transmissibel spongiform encefalopati (TSE) som den vigtigste teoretiske risiko forbundet med disse ingredienser, og det anses for at være en minimal risiko.

Der blev anmodet om yderligere præciseringer og givet for en række andre materialer.

Der er givet tilstrækkelige detaljer om den aseptiske valideringsfyldning og mediefyld. Ydermere udføres passende test for biobyrd og endotoksin på forskellige stadier af fremstillingsprocessen. Der rejses derfor ingen yderligere bekymringer.

2.2.4. Diskussion om kemiske, farmaceutiske og biologiske aspekter

Under proceduren blev en række spørgsmål fremhævet i forbindelse med GMP-status for fremstillingen af det aktive stof og af teststeder for det færdige produkt med henblik på batchfrigivelse, sammenligneligheden mellem klinisk og kommercielt materiale og fraværet af validering data om færdigt produkt fremstillet på det kommercielle websted. Disse spørgsmål blev klassificeret som Major Objections (MO'er).

Efter at der var indhentet yderligere oplysninger fra lokaliteterne og inspektørerne, blev spørgsmål vedrørende fremstillingen behandlet, og fremstillingstilladelser og GMP-certifikater er på plads for alle fremstillings- og teststeder for det aktive stof og det færdige produkt.

Nogle af de foreslåede steder for batchkontroltest er i øjeblikket placeret i USA. Følgende tidsbegrænsede undtagelse er blevet indført som en betingelse for MA:

"I lyset af den erklærede folkesundhedsnødsituation af international bekymring og for at sikre tidlig levering er dette lægemiddel underlagt en tidsbegrænset undtagelse, der tillader afhængighed af batchkontroltest udført på det eller de registrerede steder, der er placeret i et tredje Land. Denne undtagelse ophører med at være gyldig den 31. august 2021. Implementering af EU-baserede batchkontrolordninger, herunder de nødvendige ændringer af vilkårene for markedsføringstilladelsen, skal være afsluttet senest den 31. august 2021 i overensstemmelse med den aftalte plan for denne overførsel af test. Statusrapporter skal indsendes den 31. marts 2021 og inkluderes i den årlige fornyelsesansøgning«.

Yderligere data er blevet indsendt af ansøgeren under proceduren som svar på de andre MO'er og andre stillede spørgsmål.

Efter at have overvejet nødsituationen og den leverede kvalitetsdokumentation pålagde CHMP nogle specifikke forpligtelser (SO'er) med klart definerede forfaldsdatoer (se Konklusioner for detaljer). Derudover vedtog CHMP nogle anbefalinger (REC'er), som skal behandles af ansøgeren.

Derudover bør det sikres, at det aktive stof og det færdige produkt i overensstemmelse med bilag I til direktiv 2001/83/EF og artikel 16 i forordning (EF) nr. 726/2004 fremstilles og kontrolleres ved hjælp af processer og metoder i overensstemmelse med den seneste videnskabelige og tekniske udvikling. Som en konsekvens heraf skal fremstillingsprocesserne og kontrollerne (inklusive specifikationerne) udformes til at sikre produktkonsistens og en produktkvalitet, der i det mindste har vist sig at være sikker og effektiv i kliniske forsøg, og skal indføre eventuelle efterfølgende ændringer af deres fremstillingsproces og kontroller som havde brug for.

Aktivt stof

Samlet set er oplysningerne tilfredsstillende. Visse oplysninger er dog stadig afventende på grund af den meget korte tidsramme for produktudvikling og vil enten blive opdateret i dossieret umiddelbart eller yderligere behandlet i specifikke forpligtelser og andre foranstaltninger efter godkendelse.

Oplysninger om fremstillingsprocessen og proceskontrol for fremstillingsstederne Andover og BNT Mainz & Rentschler er blevet leveret og anses for tilfredsstillende.

To aktivstofprocesser er blevet brugt under udviklingen; Proces 1 og 2. De største ændringer mellem AS-proces 1 og 2 er: øget processkala, DNA-skabelon ændret fra en PCR-skabelon til lineariseret plasmid-DNA, magnetisk perleoprensning erstattet med proteinase K-fordøjelse og UFDF-trin. Baseret på de observerede forskelle mellem batches fremstillet af aktivstof proces 1 og 2 for CQA mRNA integritet og mangel på karakteriseringsdata, blev der rejst en MO vedrørende sammenlignelighed, karakterisering og klinisk kvalifikation af det ene foreslåede acceptkriterie. Biologisk karakterisering af det aktive stof var begrænset, og der blev anmodet om yderligere data og diskussion for at adressere funktionalitet. Yderligere karakteriseringsdata for det aktive stof skal tilvejebringes for at bekræfte identiteten af de observerede Western Blot-bånd (WB) opnået ved in vitro-ekspressionsassayet (SO1).

Trunkerede RNA-arter betragtes som produktrelaterede urenheder og kan forventes på grund af princippet om in vitro-transkriptionsreaktionen (dvs. retningsbestemt polymeraseaktivitet) og (teoretisk) hydrolyse under fremstilling. Analyse af RNase-behandlede prøver viste, at alle arter blev påvist

ved den kapillære gelelektroforese (CGE)-baserede metode er sammensat af RNA. Konsistens i fremstillingen med hensyn til fragmenterede arter er blevet tilstrækkeligt påvist.

Der var nogle forskelle i niveauet af trunke RNA-arter, men yderligere analyser afslørede en sammenlignelig overordnet fragmenteringsprofil blandt proces 1 og proces 2 aktivt stof batcher.

Derudover viste oligonukleotidkortlægningsdata ingen signifikante forskelle observeret mellem

Proces 1 og proces 2 aktivstof batcher.

Virksomheden forventer ikke, at trunke transkripter formuleret i det færdige produkt udgør et sikkerheds- eller effektivitetsproblem, da der efter deres opfattelse ikke forventes nogen proteinekspresion fra trunke transkripter.

Desuden har kliniske forsøg med proces 1-materiale ikke afsløret større sikkerhedsproblemer til dato.

Trunke BNT162b2 RNA-arter, der mangler enten 5'-hæften eller poly(A)-halen, forventes hurtigt at blive målrettet mod nedbrydning i cytoplasmaet eller vil vise et fald eller tab af translationseffektivitet. Foreløbige karakteriseringsdata for isolerede fragmentarter tyder på, at fragmentarter overvejende inkluderer 5'-kappen, men mangler poly(A)-halen, hvilket understøtter hypotesen om, at de fleste fragmenter ville opstå fra for tidlig afslutning i IVT-reaktionen.

Men da den overordnede karakterisering af de trunke arter stadig er begrænset, bør yderligere analyse af trunke arter, yderligere translateret proteinkarakterisering, yderligere karakterisering af lipidrelaterede urenheder og potentielle lipid-RNA-arter tilvejebringes for at understøtte, at de ikke påvirker den kliniske ydeevne i med hensyn til sikkerhed og/eller effektivitet. Den nuværende specifikation tillader, at et vist niveau af trunke mRNA-arter er til stede, men data fra nyere batcher har vist niveauer af trunke arter under dette niveau. Ingen relaterede sikkerhedsproblemer er blevet identificeret i de kliniske undersøgelser hidtil hos forsøgspersoner, der modtog vaccine indeholdende op til et vist niveau af trunke arter.

Derfor anses den nuværende specifikation for acceptabel, forudsat at der indsendes yderligere data inden for rammerne af en specifik forpligtelse (SO1).

Baseret på tilgængelige data er den foreslåede specifikation for aktivt stof acceptabel med hensyn til de egenskaber, der er valgt til rutinemæssig frigivelsestest. Længden af poly(A)-halerne i det aktive stof BNT162b2 er imidlertid afgørende for RNA-stabilitet og translationseffektivitet og bør derfor indføres i test af frigivelse af aktivt stof inden for rammerne af en specifik forpligtelse (SO2).

Desuden bør acceptgrænserne for specifikationen af det aktive stof revurderes og revideres efter behov, efterhånden som yderligere data bliver tilgængelige fra igangværende kliniske forsøg og i overensstemmelse med fremstillingsprocessens kapacitet (SO2).

Det bemærkes, at ansøgeren oplyser, at der i øjeblikket er i gang med afprøvning af de kliniske batches, og data for disse batches, såvel som eventuelle nye tilgængelige data for de primære procesvalideringsbatches, vil blive fremlagt. Baseret på de præsenterede begrænsede stabilitetsdata er en holdbarhed godkendt for det aktive stof stof.

Færdigt produkt

Det færdige produkt er et konserveringsmiddel frit for dosiskoncentrat, der skal fortyndes til intramuskulær injektion, beregnet til 5 doser.

Det færdige produkt er en steril dispersion af RNA-holdige lipid-nanopartikler (LNP'er) i vandig kryobeskyttelsesbuffer.

Formuleringsudviklingsundersøgelserne af de RNA-holdige lipidnanopartikler er blevet grundigt beskrevet, herunder undersøgelser, der blev udført med tilgængeligt aktivt stof, repræsentativt for mRNA-plattformen og inkluderet i det færdige produkt.

Udviklingen af fremstillingsprocessen er omfattende beskrevet, og kritiske procesparametre er defineret.

Fremstillingsprocessen omfatter fremstilling af lipid-nanopartikler og bulk-færdig produktformulering efterfulgt af fyldning og finish, og processen er blevet acceptabelt beskrevet.

Sammenlignelighed mellem det kommercielle færdige produkt og det kliniske færdigprodukt er blevet tilstrækkeligt påvist for de testede egenskaber og vil være underlagt en specifik forpligtelse.

Begrænsede data om de færdige produktpartier fremstillet på det kommercielle anlæg (hele fremstillingsprocessen på det kommercielle sted Pfizer, Puurs, i kommerciel skala, aktivt stof fra proces 2) blev præsenteret. En procesvalideringsplan for PPQ-partier er blevet leveret.

En samtidig valideringstilgang vil blive brugt på grund af det presserende behov for dette produkt og den pandemiske situation. Begrundelsen for denne tilgang er blevet dokumenteret. Denne samtidige tilgang kræver, at foreløbige rapporter skal dokumenteres for hver enkelt valideringskørsel. Der vil blive udarbejdet en samlet rapport pr. lokalitet, der opsummerer alle evalueringer og indeholder en sammenlignelighedsvurdering af dataene for alle fremstillede partier. Til sidst vil der blive skrevet en afsluttende rapport knyttet til denne plan, som opsummerer alle resultater fra de forskellige valideringsrapporter.

Der blev anmodet om yderligere data for at konkludere om konsistensen af fremstillingen af det færdige produkt, for at sikre sammenlignelighed mellem det kommercielle produkt med det produkt, der blev brugt i kliniske forsøg, og for at understøtte det påståede færdige produkts holdbarhed og opbevaringsbetingelser. En procesvalideringsplan for PPQ-partier er blevet leveret. Procesvalidering (PPQ) for batcher i kommerciel skala blev påbegyndt, og en sammenfattende rapport fra ét PPQ-valideringsbatch blev leveret.

I betragtning af, at der er etableret et acceptabelt valideringsprogram, der også omfatter den kommercielle facilitet i Puurs, Belgien, og en sammenfattende rapport fra en PPQ-valideringsbatch blev leveret, anses oplysningerne om procesvalidering for acceptabel i henhold til den aftalte specifikke forpligtelse at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal levere yderligere valideringsdata (SO3).

Specifikationerne for færdigt produkt inkluderer et omfattende panel af relevante tests sammen med tilsvarende acceptkriterier. Flere spørgsmål i relation til acceptkriterierne i de færdige produktspecifikationer blev rejst, dvs. LNP-størrelse, polydispersitet, RNA-indkapsling, in vitro-ekspression og RNA-integritet. Mens FP-specifikationerne efterfølgende blev ændret og generelt fundet acceptable, bør acceptgrænserne revurderes og revideres efter behov, efterhånden som yderligere data bliver tilgængelige fra igangværende kliniske forsøg og i overensstemmelse med fremstillingsprocessens kapacitet (SO2).

To nye hjælpestoffer er inkluderet i LNP. Der gives ikke fuldstændige oplysninger for både det kationiske lipid ALC-0315 og det PEGylerede lipid ALC-0159. For at sikre omfattende kontrol gennem hele det færdige produkts livscyklus og for at sikre ensartethed fra batch til batch, skal der indsendes yderligere oplysninger om synteseprocessen og kontrolstrategien i overensstemmelse med specifikke forpligtelser (SO4, SO5).

Lipid-relaterede urenheder er blevet observeret i nogle nyligt fremstillede færdige produktbatcher.

For batches med lipid-relaterede urenheder forbliver de eksisterende kvalitetskontrolparametre, herunder RNA-integritet, uændrede.

I betragtning af ovenstående og nødsituationen anses karakteriseringen af det aktive stof og det færdige produkt for acceptabel, og de foreslåede specifikationer for RNA-integritet og 5'-Cap anses for at være videnskabeligt begrundet og acceptable. Ikke desto mindre anses yderligere data for at udføre karakteriseringen af det aktive stof og det færdige produkt og yderligere kliniske data fra batches, der i øjeblikket er i brug i igangværende kliniske undersøgelser, vigtige for at bekræfte den kliniske kvalifikation af disse specifikationer. Disse data anmodes om at blive leveret som specifikke forpligtelser til den anvendte betingede markedsføringstilladelse (SO1, SO2).

Effektivitet, sikkerhed og immunogenicitet blev påvist ved hjælp af kliniske batches af vaccine fra proces 1. De kommercielle batches er fremstillet ved hjælp af en anden proces (proces 2), og sammenligneligheden af disse processer afhænger af demonstration af sammenlignelige biologiske, kemiske og fysiske egenskaber af det aktive stof. stof og færdigt produkt.

Karakteriseringen og kontrollen af det aktive stof og det færdige produkt er begrænset i forhold til kritiske kvalitetsegenskaber og urenheder. Egnetheden af de analytiske metoder, der anvendes til kontrol af styrke og poly(A)-hale, er ikke fuldt ud påvist.

Data viser tilstedeværelsen af betydelige mængder af trunke/modifiede former af mRNA i noget højere niveauer i batches fremstillet med den kommercielle proces sammenlignet med materiale anvendt i kliniske forsøg. Disse former er dårligt karakteriseret, og de begrænsede data, der er angivet for proteinekspression, adresserer ikke fuldt ud usikkerheden i forbindelse med risikoen for at oversætte andre proteiner/peptider end det tilsigtede spikeprotein.

Kontrolstrategien for aktivt stof og færdigt produkt er vigtig for at garantere acceptabel kvalitet og sikre batch-til-batch-konsistens af det færdige produkt. Vedrørende den foreslåede kontrolstrategi blev der rejst spørgsmål både med hensyn til egnetheden af de anvendte testmetoder og acceptkriterierne for nogle tests.

På baggrund af ovenstående vurderes følgende usikkerheder at have betydning for fordele-risikoen vurdering:

- Trunkeret og modificeret RNA er til stede som urenheder. I betragtning af den lave dosis af mRNA (30 µg) anses urenhederne ikke for at være et sikkerhedsproblem baseret på generelle toksikologiske principper. Men når de er til stede i cellen, er der mulighed for, at afvigende proteiner vil blive udtrykt med muligheder for uønskede immunologiske hændelser. Risikoen for at dette sker anses for lav baseret på følgende observationer og overvejelser:
 - o Sådanne urenheder var til stede i den vaccine, der blev brugt i de kliniske fase 3-forsøg med en acceptabel sikkerhedsprofil. Selvom manglen på karakterisering hindrer en fuldstændig sammenlignelighedsevaluering, er der ingen indikation af, at der ville være væsentlige kvalitative forskelle i arten af disse urenheder.
 - o De høje niveauer af disse urenheder afspejler ustabiliteten af RNA, hvilket resulterer i generering af RNA-fragmenter både i transkriptionstrinnet og derefter. Baseret på elektroforetiske data ser det ud til, at der er et forskelligartet sæt af fragmenter. Selvom det ikke er bekræftet, er det usandsynligt, at disse RNA-molekyler i vid udstrækning ville være mRNA-molekyler med intakt 5'-cap og 3'-polyA.
 - o Niveaulet af enhver individuel afvigende mRNA-art ville på nogen måde være størrelser lavere end niveauet af det intakte mRNA, og dette ville blive afspejlet af niveauet af proteinekspression. Mængden af proteinet forventes at være for lav til at fremkalde et immunrespons. Spikeproteinet er et stærkt immunogent protein, og immundominans ville også sikre, at immunresponsen på det afvigende protein ville være ikke-signifikant.
- Lipidrelaterede urenheder blev observeret i nyligt fremstillede færdige produktbatcher. Baseret på den lave dosis (30 µg mRNA) vurderes det, at mængderne af disse urenheder er for lave til at have toksikologisk betydning.

2.2.5. Konklusioner om de kemiske, farmaceutiske og biologiske aspekter

Kvaliteten af dette lægemiddel, der indsendes i nødsituationen med den aktuelle (COVID-19) pandemi, anses for at være tilstrækkelig konsistent og acceptabel i henhold til de specifikke forpligtelser, der er nævnt ovenfor.

Generelt er fysisk-kemiske og biologiske aspekter, der er relevante for produktets kliniske ydeevne, blevet undersøgt og kontrolleret på en acceptabel måde. Mens karakteriseringsdataene stadig

skal udfyldes, viser resultaterne af udførte tests konsistens i produktkvalitetskarakteristika, og disse fører igen til den konklusion, at produktet ud fra et kvalitetsperspektiv forventes at have en tilfredsstillende klinisk ydeevne.

De fremsendte oplysninger indikerer, at de aktuelt fremstillede produktbatcher er af en kvalitet, der er passende og tilstrækkeligt sammenlignelig med kliniske udviklingsbatches. For at sikre, at kvaliteten af fremtidige batches også forbliver passende og sammenlignelig med kvaliteten af kliniske udviklingsbatches over lægemidlets livscyklus, forventes en række spørgsmål imidlertid at blive behandlet gennem opfyldelse af specifikke forpligtelser inden for definerede tidsrammer.

CHMP har identificeret følgende specifikke forpligtelser til at løse de identificerede kvalitetsudviklingsproblemer, der kan have en potentiel indvirkning på den sikre og effektive brug af lægemidlet, og som derfor er nødvendige for at opnå omfattende farmaceutiske (kvalitets)data og kontroller for produktet. De specifikke punkter, der skal behandles for at opfylde de pålagte specifikke forpligtelser, er detaljeret nedenfor.

Derudover, og i overensstemmelse med artikel 16 i forordning (EF) nr. 726/2004, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen informere agenturet om enhver information, der kan påvirke kvaliteten af det pågældende lægemiddel, såsom eventuelle nødvendige stramninger af færdigvarespecifikationerne tidligere end juli 2021. Dette hænger også sammen med den generelle forpligtelse til at ændre vilkårene i markedsføringstilladelsen for at tage hensyn til den tekniske og videnskabelige udvikling og gøre det muligt at fremstille og kontrollere lægemidlet ved hjælp af almindeligt anerkendte videnskabelige metoder.

I forbindelse med den betingede markedsføringstilladelse bør ansøgeren opfylde følgende specifikke forpligtelser:

- SO1: For at fuldføre karakteriseringen af det aktive stof og det færdige produkt, indehaveren af markedsføringstilladelsen bør give yderligere data. Forfaldsdato: juli 2021. Delårsrapporter: marts 2021.
- SO2: For at sikre ensartet produktkvalitet bør indehaveren af markedsføringstilladelsen give yderligere oplysninger til forbedring af kontrolstrategien, herunder specifikationer for det aktive stof og det færdige produkt. Forfaldsdato: juli 2021. Foreløbige rapporter: marts 2021.
- SO3: For at bekræfte konsistensen af det færdige produkts fremstillingsproces, MAH bør levere yderligere valideringsdata. Forfaldsdato: marts 2021.
- SO4: For at bekræfte renhedsprofilen og sikre en omfattende kvalitetskontrol og batch-til-batch-konsistens gennem hele det færdige produkts livscyklus, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen give yderligere oplysninger om synteseprocessen og kontrolstrategien for hjælpestoffet ALC-0315. Forfaldsdato: juli 2021, foreløbige rapporter: januar 2021, april 2021.
- SO5: For at bekræfte renhedsprofilen og sikre en omfattende kvalitetskontrol og batch-til-batch-konsistens gennem hele det færdige produkts livscyklus, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen give yderligere oplysninger om synteseprocessen og kontrolstrategien for hjælpestoffet ALC-0159. Forfaldsdato: juli 2021, foreløbige rapporter: januar 2021, april 2021.

Hvad angår SO1, anmodes der om følgende data for at udfylde oplysningerne om det aktive stof og karakteriseringen af det færdige produkt.

- a) Yderligere data skal tilvejebringes for yderligere at karakterisere det trunkeerede og modificerede mRNA arter til stede i det færdige produkt. Data forventes at dække batches anvendt i kliniske forsøg (hvor karakteriseringsdataene kunne være tilgængelige tidligere) og PPQ batches. Disse data bør adressere resultater fra ionparing af RP-HPLC, der adresserer 5'cap-niveauer og tilstedeværelsen af poly(A)-halen. Disse data bør yderligere adressere potentialet for oversættelse til

trunkerede S1S2-proteiner/peptider eller andre proteiner/peptider. Relevante protein/peptid-karakteriseringsdata for dominerende arter skal angives. Enhver homologi mellem translaterede proteiner (bortset fra det tilsigtede spidsprotein) og humane proteiner, der på grund af molekylær mimik potentielt kan forårsage en autoimmun proces, bør evalueres. Forfaldsdato: juli 2021. Delårsrapporter: marts 2021 og på månedsbasis.

- b) Analysen af hovedtoppen af RNA-integritetstesten, der repræsenterer RNA'et i fuld længde, bør også udføres med hensyn til 5'cap niveauer og tilstedeværelsen af poly (A) halen. Forfaldsdato: juli 2021. Delårsrapport: marts 2021
- c) Yderligere data for det aktive stof skal fremlægges for at bekræfte identiteten af de observerede Western Blot-bånd (WB) opnået ved in vitro-ekspressionsassayet. Proteinheterogenitet, hvilket resulterer i brede bånd på WB og usikkerheder i den teoretiske intakte molekylvægt af spikeproteinet, antages at skyldes glycosylering. For yderligere at bekræfte proteinidentiteter bør der derfor udføres enzymatisk deglycosylering af de udtrykte proteiner efterfulgt af WB-analyse. Korrelation med de beregnede molekylvægte af det intakte S1S2-protein bør påvises. Forfaldsdato: juli 2021. Delårsrapport: marts

2021

For så vidt angår SO₂, anmodes der om følgende data for at sikre en omfattende kontrolstrategi, herunder aktivstof- og færdigvarespecifikationer:

- a) Godkendelsesgrænserne for det aktive stof og det færdige produkts specifikationer bør vedr vurderet og revideret efter behov, efterhånden som yderligere data bliver tilgængelige fra igangværende kliniske forsøg og i overensstemmelse med fremstillingsprocessens kapacitet og stabilitetsdata for produktet. Der bør tilvejebringes omfattende data omfattende batchanalyser af et passende antal kommercielle batches samt analyser af batches, der har været anvendt i de (igangværende) kliniske forsøg. Forfaldsdato: juli 2021, foreløbige rapporter marts 2021 og på en månedlig basis.
- b) Poly(A)-halelængde betragtes som en kritisk egenskab, som bør kontrolleres på hver batch, selvom sammenlignelige resultater blev opnået indtil nu. En aktivstofs specifikation til kontrol af poly(A)-længde bør indføres. Der bør udvikles en passende metode, og der bør opstilles passende acceptkriterier. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapporter: marts 2021
- c) Poly(A)-haleprocenten betragtes som en kritisk egenskab, men der er stadig usikkerhed om metodens egnethed. Yderligere data bør tilvejebringes for at understøtte egnetheden af den metode, der anvendes til %poly(A)-hale, eller der bør udvikles og introduceres et alternativt egnet assay. %poly(A)-halen skal karakteriseres efter eventuelle fremtidige ændringer i aktivstofprocessen. Forfaldsdato: juli 2021, foreløbige rapporter: marts 2021
- d) Da mRNA-integritet og polydispersitet er CQA'er for lægemidlets effektivitet, bør acceptkriterierne for det færdige produkt for disse parametre revideres, efterhånden som yderligere data bliver tilgængelige fra igangværende kliniske forsøg og i overensstemmelse med fremstillingsprocessens kapacitet. Forfaldsdato: juli 2021, foreløbige rapporter: marts 2021.
- e) Yderligere data bør tilvejebringes for at understøtte egnetheden af den metode, der anvendes til styrkebestemmelse, eller en alternativ egnet analyse til dette formål bør udvikles og introduceres. Derefter bør acceptkriterierne for det færdige produkt revideres derfor. Forfaldsdato: juli 2021, foreløbige rapporter: marts 2021
- f) Lipid-relaterede urenheder bør vurderes yderligere. En passende kontrolstrategi bør være indført, behørigt begrundet og givet til vurdering i løbet af 2. kvartal 2021. Forfaldsdato: juli

2021, foreløbige rapporter (LMS-indhold i kommercielle FP-batches, undersøgelsesresultater): marts 2021 og på månedsbasis.

Med hensyn til SO3 anmodes følgende data om at blive leveret for at sikre batch-til-batch-konsistens og for at udfylde oplysningerne om procesvalidering af den færdige produktfremstillingsproces.

a) PPQ-batches af færdige produkter i fuld kommerciel skala vil blive fremstillet på det kommercielle anlæg Pfizer Puurs, Belgien. Ansøgeren skal fremlægge den sammenfattende rapport om de gennemførte procesvalideringsaktiviteter i kommerciel skala. Forfaldsdato: marts 2021.

b) Ansøgeren skal udføre test af fremtidige procesvalideringsbatches af færdigt produkt i henhold til den udvidede sammenlignelighedstestprotokol, og resultaterne skal angives vurdering. Forfaldsdato: marts 2021.

Med hensyn til SO4 anmodes der om at fremlægge data vedrørende synteseprocessen og kontrolstrategien for hjælpestoffet ALC-0315 for at forbedre urenhedskontrolstrategien, sikre omfattende kvalitetskontrol og batch-til-batch-konsistens gennem hele livscyklussen af det færdige produkt. produkt.

a) En detaljeret beskrivelse af den kemiske syntese af ALC-0315 (f.eks. information om reagenser og procesbetingelser) skal angives. Forfaldsdato: januar 2021

b) Forskelle i fremstillingsprocessen mellem to leverandører bør beskrives, og mulig indvirkning på urenhedsprofilen bør diskuteres inden juli 2021. Delårsrapport: januar 2021

c) Information og begrundelse for kvalitetskontrol af udgangsmaterialer (f.eks. almindelig syntetisk rute, leverandør og specifikationer) og opløsningsmidler skal leveres. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: januar 2021

d) Der bør gives oplysninger og begrundelse om kritiske trin og mellemprodukter (herunder specifikationer). Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: januar 2021

e) Specificerede urenheder bør evalueres yderligere og passende specifikationsgrænser for individuelle urenheder bør inkluderes, når flere data er tilgængelige. Acceptkriterier for specificerede og uspecificerede urenheder bør tilføjes til specifikationen for ALC-0315 og bør også evalueres under stabilitetsundersøgelser. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: april 2021

f) Specifikationsgrænsen for samlede urenheder bør revurderes, efterhånden som flere batchdata bliver tilgængelige, og revideres efter behov. Forfaldsdato: juli 2021

g) Specifikationsgrænsen for assay bør strammes baseret på de leverede batchdata til forbedre kvalitetskontrolstrategien for det færdige produkt. Forfaldsdato: juli 2021

h) Detaljerede metodevalideringsrapporter for assay, urenheder og resterende opløsningsmidler for ALC-0315 bør stilles til rådighed. Forfaldsdato: juli 2021

i) Resultaterne af stabilitetsundersøgelser i overensstemmelse med ICH-retningslinjerne skal fremlægges. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: april 2021

Med hensyn til SO5 anmodes følgende data om synteseprocessen og kontrolstrategien for ALC-0159 for at forbedre urenhedskontrolstrategien, sikre omfattende kontrol og batch-til-batch-konsistens gennem hele det aktive produkts livscyklus.

- a) En detaljeret beskrivelse af den kemiske syntese af ALC-0159 (f.eks. information om reagenser og procesbetingelser) skal angives. Forfaldsdato: januar 2021
- b) Information og kvalitetskontrol af udgangsmaterialer (f.eks. generel syntesevej, leverandør og specifikationer) og opløsningsmidler bør tilvejebringes. Relevante acceptkriterier for molekylvægt og polydispersitet bør inkluderes i specifikationen for udgangsmaterialet carboxy-MPEG. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: januar 2021
- c) Information og begrundelse for kritiske trin og mellemprodukter (herunder specifikationer). stilles til rådighed. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: januar 2021
- d) Specifikationsgrænsen for assay bør strammes baseret på batchdata for at give en strengere kvalitetskontrol af det færdige produkt. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: april 2021
- e) Specificerede urenheder bør evalueres yderligere og passende specifikationsgrænser for individuelle urenheder bør inkluderes, når flere data er tilgængelige. Acceptkriterier for specificerede og uspecificerede urenheder bør tilføjes til specifikationen for ALC-0159 og bør også evalueres under stabilitetsundersøgelser. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: april 2021
- f) Specifikationsgrænsen for totale urenheder bør revurderes, efterhånden som flere batchdata er tilgængelig og revideret efter behov. Forfaldsdato: juli 2021
- g) Acceptkriterier for tetrahydrofuran bør tilføjes til specifikationen for ALC-0159, medmindre andet er begrundet, da det indgår som opløsningsmiddel i syntesens trin 2. Forfaldsdato: januar 2021
- h) Detaljerede metodevalideringsrapporter for assay, urenheder og resterende opløsningsmidler for ALC-0159 bør stilles til rådighed. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: april 2021
- i) Resultaterne af stabilitetsundersøgelser i overensstemmelse med ICH-retningslinjerne skal fremlægges. Forfaldsdato: juli 2021, delårsrapport: april 2021

2.2.6. anbefalinger til fremtidig kvalitetsudvikling

I forbindelse med indehaveren af markedsføringstilladelsens (MAH) forpligtelse til at tage behørigt hensyn til tekniske og videnskabelige fremskridt, anbefaler CHMP følgende punkter til undersøgelse:

Aktivt stof

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør implementere relevante teststrategier for at sikre en tilstrækkelig mikrobiologisk kontrol for udgangsmaterialerne.
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør implementere en relevant teststrategi for at sikre, at HEPES (Pfizer) råmateriale, inkluderet i FP's formuleringsbuffer, er fri for kontaminerende RNaser.
3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør implementere interne funktionelle aktivitetsanalysemetoder til frigivelsestest af enzymer, der anvendes i fremstillingsprocessen på alle relevante produktionssteder, inden 1. kvartal 2021.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør revurdere specifikationen for den lineære DNA-template renhed og urenheder. Ansøgeren har allerede indvilliget i at levere disse inden 2. kvartal 2021.
5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør udføre og dokumentere en hulanalyse for at identificere eventuelle supplerende nødvendige kvalifikationer for at tilpasse de metoder, der anvendes til DNA-skabelonkontrollen, med ICH-kravene. De identificerede huller bør afhjælpes enten før overførsel af metoderne til relevante steder eller under overførselsaktiviteterne.
6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal give aktivstofprocesvalideringsdata vedrørende det færdiggjorte

indirekte filterkvalifikationsvurdering og forsendelsesvalidering mellem steder.

7. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør fremlægge resultaterne af de undersøgelser, der er udført for at øge robustheden af DNase-fordøjelsestrin.
8. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør stramme de lave grænser for de dokumenterede acceptable områder for målvolumenerne for ATP og CTP til de niveauer, der er nødvendige for at sikre en tilstrækkelig høj mRNA-integritet i fremstillingsprocessen for det aktive stof.
9. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør udførligt beskrive den næste generations sekventeringsteknologiplatforms evne til at detektere lavere mængder af RNA-arter af alternativ sekvens i nærværelse af det korrekte, mere rigelige RNA for det aktive stof.
10. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør diskutere resultaterne og analysens egnethed til den cellebaserede flowcytometri og den western blot-metode, der anvendes til biologisk karakterisering af proteinekspression for aktivt stof.
11. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal give et resumé af validerings-/verifikationsstatus for den immunoblot-analytiske procedure, der anvendes til at påvise dobbeltstrenget RNA (dsRNA) i BNT162b2 aktiv stof.
12. For at forbedre kontrolstrategien bør indehaveren af markedsføringstilladelsen levere protokollen om forberedelse og kvalificering af fremtidige primære og arbejdsmæssige referencestandarder for det aktive stof.

Færdigt produkt
13. De ajourførte resultater fra undersøgelser af udvaskbare færdige produkter bør fremlægges til vurdering.
14. For at sikre batch-til-batch-konsistens af det færdige produkt bør indehaveren af markedsføringstilladelsen udvide beskrivelsen af fremstillingsprocessen med flere detaljer. (1) Når batchstørrelsen er dobbelt så stor som den oprindelige, skal rækkeantallet af aktivstofposer og aktivstofbatches, der skal optøs, samt antallet af blandere angives. (2) Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør bekræfte konfigurationen af filtre, der anvendes til fremstilling af færdige produkter. (3) Det sterile filters overfladeareal bør tilpasses batchstørrelsen, medmindre andet er begrundet; (4) proceskontrol for RNA-indhold før fortynding er vigtig, især hvis flere kørsler af TFF udføres parallelt med batchstørrelser
15. Data om verifikation af igangværende testmetoder bør fremlægges til vurdering i løbet af 1. kvartal 2021.
16. For at forbedre kontrolstrategien bør indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge resultaterne af valideringsplanen fase 2 af den hurtige sterilitetstest til vurdering inden implementering.
17. Der bør gives en risikovurdering med hensyn til den potentielle tilstedeværelse af grundstof urenheder i det aktive produkt baseret på de generelle principper skitseret i afsnit 5.1 i ICH Q3D og Ph. Eur. monografi Farmaceutiske Præparater (2619). En oversigt over denne risiko vurdering skal indsendes. Risikovurderingen bør omfatte alle relevante elementer og kilder i overensstemmelse med vejledningen. Resuméet skal muliggøre en kvantitativ sammenligning af observerede eller forudsagte niveauer med de PDE'er, der er angivet i vejledningen. Den bør indeholde det nødvendige for at vurdere hensigtsmæssigheden og fuldstændigheden af risikovurderingen, herunder eventuelle antagelser, beregninger mv. Kontrolstrategien for elementære urenheder bør begrundes ud fra risikovurderingen.
18. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør levere protokollen om forberedelse og kvalificering af fremtidige primære og fungerende referencematerialer til test af færdige produkter.
19. For at give yderligere oplysninger om stabiliteten af færdigt produkt, Resultater fra fotostabilitetstest og temperaturcyklusundersøgelser af det færdige produkt bør forelægges til vurdering i 1. kvartal 2021.
20. Ansøgeren skal fremlægge 6 måneders stabilitetsdata for den færdige produktproces præstationskvalifikationspartier til vurdering, så snart de er tilgængelige.
21. Denne ansøger foreslog ændring af produktinformationen for at angive, at op til 6 doser kan

blive leveret fra hætteglasset blev ikke anset for acceptabelt, da der ikke blev leveret understøttende data.

For at understøtte en sådan ændring i produktinformationen bør der indsendes en variation for at opdatere specifikationsgrænserne for ekstraherbar volumen, understøttet af passende farmaceutiske udviklingsdata til støtte for påstanden om 6 doser.

22. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør undersøge mulighederne for en øget temperatur på lang sigt opbevaringsbetingelser for det færdige produkt fra -70 °C til -20 °C. Derudover bør indehaveren af markedsføringstilladelsen undersøge muligheden for at forlænge opbevaringstiden under brug (før fortynding) på 5 dage ved 2-8 °C samt mulighederne for at udvide kravene om transportforhold til 2-8 °C.
23. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør fremlægge resultaterne til vurdering fra filtervalideringen, så snart de har fundet sted er ledig.

2.3. Ikke-kliniske aspekter

GLP inspektioner

De pivotale toksikologiske undersøgelser er angivet at være GLP-kompatible af ansøgeren. Der var nogle problemer identificeret under vurderingen med toksicitetsundersøgelse med gentagne doser #38166 vedrørende dokumentationen, som har ført til en undersøgelsesaudit GLP-inspektion udført af den lokale tyske GLP Compliance Monitoring Authority på den facilitet, hvor undersøgelsen blev udført, i november 2020. Alle svarene på spørgsmålene blev anerkendt af CHMP. Ansøgeren fremsatte også bemærkninger til disse spørgsmål. I lyset af alle de oplyste elementer blev de identificerede problemer anset for at være løst.

Med hensyn til toksicitetsundersøgelse nr. 20GR142 med gentagne doser blev den eneste identificerede større bekymring løst med svarene fra ansøgeren, som blev anset for tilfredsstillende af CHMP.

2.3.1. Farmakologi

Det farmakologiske dossier er baseret på indledende undersøgelser af funktionaliteten af det BNT162b2 (V9) RNA-baserede produkt og det kodede SARS-CoV-2 P2 S-protein samt på understøttende undersøgelser af SARS CoV-2 P2 S-proteinstruktur. Dette efterfølges af karakterisering af det humorale og cellulære immunrespons hos mus og ikke-menneskelige primater efter immunisering med BNT162b2 (V9) og ender med et SARS-CoV-2-udfordringsstudie af BNT162b2 (V9) immuniserede ikke-menneskelige primater.

Der er ikke udført sekundære farmakodynamiske, sikkerhedsfarmakologiske eller farmakodynamiske lægemiddelinteraktionsstudier med BNT162b2 på grund af arten af det RNA-baserede vaccineprodukt, som er i overensstemmelse med gældende retningslinjer (WHOs retningslinjer for ikke-klinisk evaluering af vacciner, WHO Technical Report Series, nr. 927, 2005).

Virkemekanisme

SARS-CoV-2 inficerer kroppen ved at bruge Spike-proteinet (S) til at binde sig til specifikke celleoverfladereceptorer, hvoraf det angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2) kan udgøre en stor del, som for nylig foreslået. Ud over den indledende binding til en værtscelle er S-proteinet også ansvarlig for viral kappefusion med værtscellemembranen, hvilket resulterer i genomfrigivelse. På grund af dets uundværlige rolle er S-proteinet et vigtigt mål for virusneutraliserende antistoffer og er blevet et nøgleantigen for vaccineudvikling. Ved immunisering med det modificerede RNA (modRNA) produkt BNT162b2, der koder for S-proteinet, er hensigten at udløse en stærk og relativt langvarig produktion af højaffinitetsvirusneutraliserende antistoffer, som kan virke gennem blokering af S-proteinet og dets receptor. -bindingsdomæne (RBD) interaktion med værtscellereceptorer, men også ved opsoniseringsmedieret virusclearance. Derudover er immuniseringen med BNT162b2 også beregnet til at fremkalde en samtidig T-cellerespons af Th1-typen, der understøtter de B-celler, der er ansvarlige for produktionen af S-specifikke antistoffer og cytotoxiske T-celler, der dræber virusinficerede celler.

S-proteinet er et trimert klasse I-fusionsprotein, der eksisterer i en metastabil præfusionskonformation, før det går i kontakt med en målcelle. BNT162b2 koder for en P2 mutant (P2 S) variant af S, hvor to på hinanden følgende prolinmutationer er blevet introduceret for at låse RBD i præfusionskonformationen. Derudover er BNT162b2 nukleosid-modificeret ved at erstatte uridin med 1-methylpseudouridin, og dets iboende adjuvansaktivitet medieret af binding til medfødte immunsensorer såsom toll-lignende receptorer (TLR'er) 7 og 8, dæmpes, men ophæves ikke. . Ydermere er de strukturelle elementer i vektorrygraden af BNT162b2 optimeret til forlænget og stærk translation af det antigen-kodende RNA.

Styrken af RNA-vaccinen optimeres yderligere ved indkapsling af RNA'et i lipid-nano-partikler (LNP'er), som beskytter RNA'et mod nedbrydning af RNaser og muliggør transfektion af værtsceller efter intramuskulær (im) levering. Det funktionelle og ioniserbare lipid, ALC-0315, er identificeret som den primære driver for levering, da det tillader LNP'erne at have en neutral ladning i et fysiologisk miljø for at lette internaliseringen; det endosomale miljø udviser en positiv ladning og udløser derfor translokationen af RNA til cytosolen (Midoux & Pichon, 2015; Hassett et al, 2019; Patel et al, 2019); ALC-0159 er inkluderet i formuleringen for at give en sterisk barriere til: 1) at lette kontrollen af partikelstørrelse og homogenitet under fremstilling og produktopbevaring og 2) regulere associeringen af plasma og proteiner med LNP-overfladen. Sammensætningen af LNP'erne kan også påvirke fordelingen af injiceret BNT162b2. Derudover kan det ikke udelukkes, at LNP-sammensætningen bidrager til den samlede immunogenicitet.

Administration af LNP-formulerede RNA-vacciner IM resulterer i forbigående lokal inflammation, der driver rekruttering af neutrofiler og antigenpræsenterende celler (APC'er) til leveringsstedet. Rekrutterede APC'er er i stand til LNP-optagelse og proteinekspression og kan efterfølgende migrere til de lokale drænende lymfeknuder, hvor T-celle-priming finder sted. Generelt efter endocytose af LNP'er frigives mRNA'et fra endosomet til værtscellens cytosol (Sahay et al, 2010; Maruggi et al, 2019). Processen med en RNA-vaccine-fremkaldt immunrespons er blevet demonstreret i både murine og ikke-menneskelige primatmodeller (Pardi et al, 2015; Liang et al, 2017).

Primære farmakodynamiske undersøgelser

Primære farmakodynamiske undersøgelser in vitro

For at bekræfte funktionaliteten af det BNT162b2 (V9) RNA-baserede produkt blev proteinekspression, transfektionsfrekvens fra BNT162b2 og celleoverfladeekspression af SARS-CoV-2 P2 S proteinantigenet vurderet. BNT162b2 (V9) transfektion af HEK293T-celler indikerede, at SARS-CoV-2 P2 S var korrekt udtrykt på celleoverfladen, som angivet ved flowcytometri farvning af ikke-permeabiliserede celler med et anti-S1 monoklonalt antistof. Derudover blev den cellulære lokalisering af udtrykt S1-protein undersøgt. S-proteinet co-lokaliseret med en ER-markør, som påvist ved immunfluorescenseeksperimenter i HEK293T-celler, der udtrykker BNT162b2-RNA, hvilket tyder på, at S-proteinet behandles i ER.

I et sæt understøttende undersøgelser blev det undersøgt, om BNT162b2 RNA koder for en aminosyresekvens, der autentisk udtrykker ACE2-bindingsstedet (RBD). Rekombinant P2S blev udtrykt fra DNA, der koder for den samme aminosyresekvens, som BNT162b2 RNA koder for. Flowcytometrifarvning med spike protein (S) bindende midler, da humant ACE2 og monoklonale antistoffer kendt for at binde til autentisk S-protein alle indikerede et autentisk præsenteret P2 S protein og ACE2 bindingssted.

Lav nanomolær affinitet af P2 S-binding til ACE2 PD og B38 mAb blev demonstreret ved brug af biolagsinterferometri.

For yderligere at karakterisere P2-spidsproteinet blev der udført en kryo-elektronmikroskopi (cryoEM) undersøgelse af oprenset P2 S, udtrykt fra DNA. CryoEM afslørede ifølge

ansøgeren, en partikelpopulation, der ligner præfusionskonformationen af SARS-CoV-2 spikeprotein. Ved at tilpasse en tidligere publiceret atommodel på et behandlet og raffineret cryoEM-datasæt, blev der opnået en genopbygget model, der viste god overensstemmelse med rapporterede strukturer af præfusion af fuldlængde vildtype S og dets ektodomæne med P2-mutationer. I præfusionstilstanden gennemgår RBD hængsellignende konformationelle bevægelser og kan enten være i en "op"-position (åben for receptorbinding) eller i en "ned"-position (lukket for receptorbinding). Tredimensionel klassificering af datasættet viste en klasse af partikler, der var i konformationen en RBD 'op' og to RBD 'ned'. Denne delvist åbne konformation repræsenterede 20,4% af de trimere molekyler. Resten var i hele RBD 'down' konformationen. Selvom potente neutraliserende epitoper er blevet beskrevet, når RBD er i den "heads down" lukkede konformation, afslører den "heads up" receptor tilgængelig konformation en potentielt større bredde af neutraliserende antistofmål. Det konkluderes, at antistoffer mod både op- og ned-konformationerne potentielt vil blive dannet ved immunisering med P2 S-kodende

BNT162b2.

Primære farmakodynamiske undersøgelser in vivo

Det humane og cellulære immunrespons efter IM-administration af BNT162b2 (V9) blev undersøgt i mus og ikke-menneskelige primater. Musens valg og relevans til farmakologiske dyremodelstudier var baseret på den dybtgående viden om egnethed, dosering og immuniseringsregime for BALB/c-mus til RNA-baseret vaccineudvikling. Ikke-menneskelige primater blev valgt, da de er en højere-ordnet art, tættere beslægtet med mennesker, som måske bedre afspejler immunrespons hos mennesker. Udvælgelsen af rotter som toksikologisk testart er i overensstemmelse med Verdenssundhedsorganisationens (WHO) vejledningsdokumenter om ikke-klinisk evaluering af vacciner (WHO, 2005). Dokumenterne anbefaler at udføre vaccinetoksicitetsundersøgelser i en art, som udløser et immunrespons på vaccinen. Wistar Han (WH)-rotten udviklede et antigenspecifikt immunrespons efter BNT162b2-vaccination.

Balb/c, hunner blev immuniseret IM på dag 0 med 0,2, 1 eller 5 µg RNA/dyr af BNT162b2 (V9) eller med buffer alene (n=8). Blodprøver blev opsamlet på dag 7, 14, 21 og 28 efter immunisering.

IgG-antistofresponset på SARS-CoV-2-RBD eller S1 blev analyseret ved ELISA. Immunisering med BNT162b2 inducerede IgG'er, der bandt til S1 og RBD, som påvist ved ELISA, og på dag 28 efter immunisering viste en bindingsaffinitet på henholdsvis KD 12 nM eller 0,99 nM (geometrisk middelværdi) som påvist ved overfladeplasmonresonans.

For yderligere at karakterisere antistofresponset på BNT162b2 og dets potentielle kapacitet til at reducere SARS CoV-2-infektioner, blev en pseudovirustypeneutraliseringsassay (pVNT) brugt som surrogat af virusneutralisering, da studier med autentisk SARS-CoV-2 kræver en BSL3-indeslutning. pVNT var baseret på en rekombinant replikationsdeficient vesikulær stomatitisvirus (VSV) vektor, der var blevet pseudotypebestemt med SARS-CoV-2 S-protein i henhold til offentliggjorte protokoller. En dosisafhængig stigning i SARS-CoV-2-S VSV pseudovirus neutraliserende antistoffer blev observeret i sera fra BNT162b2-

immuniserede mus. På dag 14 var forskellen mellem gruppen behandlet med 5 µg RNA sammenlignet med bufferkontrollen statistisk signifikant (p = 0,0010). På dag 21 og 28 var forskellene mellem grupperne behandlet med 1 µg og 5 µg BNT162b2 sammenlignet med bufferkontrollen statistisk signifikante. Relevansen af pseudovirus-assayet for autentisk SARS-CoV-2 blev ikke diskuteret. Af tekniske årsager var det ikke muligt at bestemme forholdet mellem neutraliserende og ikke-neutraliserende antistoffer.

Immunisering af mus med BNT162b2 inducerede også IFN-γ-secernerende celler fra både CD4+ og CD8+ T-celleundersæt. Dette blev vist af ELISPOT efter ex vivo re-stimulering af splenocytter med en S-protein-overlappende peptidpulje. Dag 28 efter immunisering. Cytokinprofilering blev også udført ved multipleks analyse af cytokinfrigivelse fra dag 28 splenocytter. Høje niveauer af Th1-cytokinerne IFNγ og IL-2, men små mængder af Th2-cytokinerne IL-4, IL-5 og IL-13 blev påvist efter genstimulering med S, men ikke RBD-overlappende peptidblanding. De meget højere immune cellulære responser

fremkaldt mod S1-proteinet sammenlignet med RBD-domænet kunne forklares ved tilstedeværelsen af signifikant flere T-celleepitoper i den større fuldlængde S-peptidblanding (derudover dækker S1 RBD-domænet). Det skal understreges, at cellulær immunreaktivitet er meget vigtigere mod S1 end mod RBD-domænet, hvor neutraliserende antistoffer er vigtigere for sidstnævnte. Derudover blev en forhøjet sekretion af TNF α , GM-CSF, IL-1 γ , IL-12p70 og IL-18 registreret efter genstimulering. For at karakterisere immunfænotypen af B- og T-celler, der optræder i lymfeknuder fra mus immuniseret med BNT162b2 (V9), blev B- og T-celleundergrupper i drænende lymfeknudeceller kvantificeret ved flowcytometri 12 dage efter immunisering. Højere antal B-celler blev observeret i prøverne fra mus, der modtog BNT162b2 sammenlignet med kontroller. Det omfattede plasmaceller, klaskeskiftede IgG1- og IgG2a-positive B-celler og B-celler i germinal center. Antallet af T-celler var forhøjet, især antallet af T-follikulære hjælpeceller (Tfh), inklusive undergrupper med ICOS-opregulering, som spiller en væsentlig rolle i dannelsen af germinale centre (Hutloff 2015).

I undersøgelser af ikke-menneskelige primater (rhesus macaques) blev BNT162b2 (V9) vist at være immunogen efter intramuskulær administration. Serumkoncentrationerne af både S1-bindende og SARS-CoV-2-neutraliserende antistoftitre var mindst en størrelsesorden højere efter BNT162b2-immunisering af rhesus-makaker end for panelet af SARS-CoV-2-rekonvalescerende humane sera. I denne undersøgelse måles det totale antistofrespons ved hjælp af et luminex-assay, og resultaterne udtrykt på U/ml og for neutraliseringsassayets resultater er udtrykt i VNT 50.

Antigenspecifik S-reaktiv T-celle-respons efter BNT162b2-immunisering af makakerne blev målt med ELISPOT og ICS. Mens S-specifikke T-celler var lave til ikke-detekterbare i naive dyr, blev stærke IFN γ , men minimale IL-4 ELISpot-responser påvist efter den anden 30 eller 100 μ g dosis af BNT162b2. Intracellulær farvning (ICS) bekræftede, at BNT162b2-immunisering fremkaldte stærke S-specifikke IFN γ -producerende T-celleresponser, herunder en højere frekvens af CD4+ T-celler, der producerede IFN γ , IL-2 eller TNF- α , men en lavere frekvens af CD4+-celler, der producerer IL -4. Et S-specifikt IFN γ -producerende CD8+ T-cellerespons blev også registreret.

En udfordringsundersøgelse i rhesus makakaber blev udført som ikke-klinisk proof of concept (PoC). Rhesus makakaber deler en 100% homologi med den humane ACE2-sekvens, der interagerer med RBD af S-proteinet. BNT162b2 (V9) immuniserede makakaber blev udfordret med SARS-CoV-2 intranasalt og intratrakealt 55 dage efter den anden immunisering med BNT162b2. Rhesus makakaber blev immuniseret på dag 0 og 21 for at tilpasse sig det kliniske vaccinationsprogram. Nogle andre COVID-19-vaccinekandidater har forskellige prime-boost-intervaller, såsom 4 uger for både ChAdOx1 (Graham et al., 2020) og mRNA-1273 (Corbett et al., 2020). På udfordringstidspunktet varierede SARS-CoV-2 neutraliserende titre fra 260 til 1.004 i de BNT162b2 (V9)-immuniserede dyr. Neutraliserende titre var ikke-detekterbare i dyr fra kontrol-immuniserede grupper og kontrolgrupper. Tilstedeværelsen af SARS-CoV-2 RNA blev overvåget ved nasale og orofaryngeale (OP) podninger og bronchoalveolær lavage (BAL). Viralt RNA blev påvist i BAL-væske fra 2 af de 3 kontrolimmuniserede makakaber på dag 3 efter belastning og fra 1 af 3 på dag 6. På intet tidspunkt blev der prøvet viralt RNA i BAL-væske fra BNT162b2 (V9)- immuniserede og SARS-CoV-2-udfordrede makakaber. Forskellen i viral RNA-detektion i BAL-væske mellem BNT162b2-immuniserede og kontrolimmuniserede rhesus-makakaber efter udfordring er statistisk signifikant ($p=0,0014$). Fra kontrolimmuniserede makakaber blev viralt RNA påvist i næsepodninger opnået på dag 1, 3 og 6 efter SARS-CoV-2-udfordring; fra BNT162b2 (V9)-immuniserede makakaber blev viralt RNA kun påvist i næsepodninger opnået på dag 1 efter udfordring og ikke i podninger opnået på dag 3 eller efterfølgende. Mønstret for påvisning af viral RNA fra OP-podninger svarede til det for næsepodninger. Ingen tegn på viralt RNA påvist vaccinefremkaldt

sygdomsforstærkning blev observeret. De virale RNA-niveauer mellem kontrol-immuniseret og BNT162b2-immuniserede dyr efter udfordring blev sammenlignet ved en ikke-parametrisk analyse (Friedmans test), og p-værdierne er 0,0014 for BAL-væske, 0,2622 for næsepodninger og 0,0007 for OP-podninger.

På trods af tilstedeværelsen af viralt RNA i BAL-væske fra udfordrede kontroldyr, viste ingen af de udfordrede dyr, immuniserede eller kontroldyr, kliniske tegn på sygdom (vægtændring, kropstemperaturændring, iltmætning i blodet og hjertefrekvens). Ansøgeren konkluderede, at fraværet af kliniske tegn hos nogen af de udfordrede dyr, immuniserede eller kontroldyr, på trods af tilstedeværelsen af viralt RNA i BAL-væske fra udfordrede kontroldyr, indikerer, at den 2-4 år gamle han-rhesusabe-udfordringsmodel synes at være en infektionsmodel, men ikke en klinisk sygdomsmodel. Imidlertid blev der foretaget en yderligere undersøgelse med lungerøntgenbillede og computertomografi (CT). Radiografisk bevis for pulmonal abnormitet blev observeret i udfordrede kontroller, men ikke i udfordrede vagtposter eller i udfordrede BNT162b2-immuniserede dyr bortset fra et CT-score-signal i 1 ud af 6 præinfektion og 2 ud af seks på dag 10/EOP i BNT162b2-immuniserede dyr. CT-scoresignalet var på samme niveau som kontrollen på dag 10/EOP. Der blev ikke observeret radiografisk tegn på vaccine-fremkaldt forstærket sygdom.

Sekundære farmakodynamiske undersøgelser

Der blev ikke udført sekundære farmakodynamiske undersøgelser med BNT162b2, hvilket er acceptabelt for CHMP.

Sikkerhedsfarmakologiske undersøgelser

Der blev ikke udført sikkerhedsfarmakologiske undersøgelser med BNT162b2. Ansøgeren henviser til, at de ikke anses for nødvendige i henhold til WHO's retningslinjer (WHO, 2005). Derudover er der ikke registreret fund om vitale organfunktioner i toksikologiske undersøgelser med gentagen dosis. Fraværet af sikkerhedsfarmakologiske undersøgelser er således godkendt af CHMP.

Farmakodynamiske lægemiddelinteraktionsundersøgelser

Ingen farmakodynamiske lægemiddelinteraktionsstudier blev udført med BNT162b2. Dette er indforstået med CHMP.

2.3.2. Farmakokinetik

Ansøgeren har bestemt farmakokinetikken af de to nye LNP-hjælpstoffer ALC-0315 (aminolipid) og ALC-0159 (PEG-lipid) i plasma og lever samt deres eliminering og metabolisme hos rotter. Endvidere har ansøgeren undersøgt biofordelingen af de to nye lipider (i rotter) og biofordelingen af et LNP-formuleret surrogat-luciferase-RNA i mus (IV), såvel som biofordelingen af et [3H]-mærket lipidnanopartikel-mRNA. Formulering hos rotter (IM).

Der er ikke udført traditionelle farmakokinetiske undersøgelser eller biodistributionsundersøgelser med vaccinekandidaten BNT162b2.

I undersøgelsen PF-07302048_06Jul20_072424 har ansøgeren anvendt en kvalificeret LC-MS/MS-metode til at understøtte kvantificeringen af de to nye LNP-hjælpstoffer. Bioanalysemetoderne ser ud til at være tilstrækkeligt karakteriseret og valideret til brug i GLP-studierne.

PK undersøgelser med de to nye LNP-hjælpstoffer ALC-0315 og ALC-0159:

Wistar Han-rotter blev IV-bolusinjiceret med LNP-formuleret luciferase-kodende RNA ved 1 mg/kg og ALC-0315 og ALC-0159 koncentrationer ved henholdsvis 15,3 mg/kg og 1,96 mg/kg. ALC-0315 og ALC-0159 niveauer i plasma, lever, urin og fæces blev analyseret med LC-MS/MS på forskellige tidspunkter op til 2 uger.

ALC-0315 og ALC-0159 blev hurtigt elimineret fra plasma i løbet af de første 24 timer med en initial $t_{1/2}$ på henholdsvis 1,62 og 1,72 timer. 24 timer efter dosering, mindre end 1 % af det maksimale plasma koncentrationer forblev. En langsommere clearance-hastighed blev observeret efter 24 timer med ALC-0315 og ALC-0159 terminal eliminering $t_{1/2}$ på henholdsvis 139 og 72,7 timer.

Efter plasmaclearance ser leveren ud til at være til større organ, som ALC-0315 og ALC-0159 fordeler sig til. Ansøgeren har estimeret procentdelen af dosis fordelt til leveren til at være ~60 % for ALC-0315 og ~20% for ALC-0159. Den observerede leverfordeling stemmer overens med observationerne fra biodistributionsundersøgelsen og toksikologien med gentagne doser, begge ved hjælp af IM administration.

For ALC-0315 (aminolipid) blev den maksimale påviste koncentration i leveren (294 $\mu\text{g/g}$ lever) nået 3 timer efter IV-injektion. ALC-0315 blev elimineret langsomt fra leveren, og efter 2 uger var koncentrationen af ALC-0315 stadig ~25% af den maksimale koncentration, hvilket indikerer, at ALC-0315 ville blive elimineret fra rottelever i løbet af ca. 6 uger. For ALC-0159 (PEG-lipid) blev den maksimale detekterede koncentration i leveren (15,2 $\mu\text{g/g}$ lever) nået 30 minutter efter IV-injektion.

ALC-0159, blev elimineret fra leveren hurtigere end ALC-0315, og efter 2 uger var koncentrationen af ALC-0159 kun ~0,04% af den maksimalt detekterede koncentration. Ansøgeren blev bedt om at diskutere den lange halveringstid af ALC-0315 og dens virkning, diskussion om sammenligningen med patisiran, samt indvirkningen på boostene og præventionsvarigheden efter behandling. Ansøgeren mente, at der ikke var nogen ikke-kliniske sikkerhedsproblemer baseret på toksicitetsundersøgelser med gentagne doser ved doser (på mg/kg-basis) meget større end indgivet til mennesker; dette var acceptabelt for CHMP.

Begge patisiran-lipider viste en i det væsentlige ens PK-profil i klinikken med en stærkt bifasisk profil og lange terminale halveringstider. Ifølge ansøgeren er det vanskeligt yderligere at kontekstualisere de farmakokinetiske data og derfor at forstå sikkerheden af disse molekyler ud over dosis. Der er en stor dosisforskel mellem den humane BNT162b2-dosis og den dosis, der blev brugt i toksicitetsundersøgelserne (300-1000x), hvilket giver en acceptabel sikkerhedsmargin.

Desuden er det ifølge ansøgeren, givet den store forskel i dosis mellem toksicitetsundersøgelserne og den klinisk effektive dosis (300-1000x), usandsynligt, at administrationen af en booster-dosis vil føre til signifikant akkumulering. Endelig er det ansøgerens opfattelse, at disse resultater ikke understøtter krav til prævention. CHMP fandt denne holdning acceptabel.

Mens der ikke var nogen påviselig udskillelse af nogen af lipiderne i urinen, var procentdelen af dosis udskilt uændret i fæces ~1% for ALC-0315 og ~50% for ALC-0159.

Biodistribution af en LNP-formuleret luciferase surrogat reporter:

For at bestemme biofordelingen af det LNP-formulerede modRNA undersøgte ansøgeren distributionen af modRNA'et i to forskellige ikke-GLP undersøgelser, i mus og rotter, bestemte biofordelingen af et surrogat luciferase modRNA formuleret med en LNP med identisk lipidsammensætning anvendt i BNT162b2 (museundersøgelse) eller biofordelingen af en [3H]-mærket lipid nanopartikel-mRNA-formulering (rotteundersøgelse).

Museundersøgelsen brugte tre BALB-c hunmus pr. gruppe, og luciferaseproteinspression blev bestemt ved in vivo bioluminescensudlæsninger under anvendelse af et In Vivo Imaging System (IVIS) efter injektion af luciferasesubstratet luciferin. Aflæsningerne blev udført 6 timer, 24 timer, 48 timer, 72 timer, 6 dage og 9 dage efter IM-injektion (tilsigtet klinisk vej) i højre og venstre bagben med hver 1 μg (i alt 2 μg) LNP-formuleret luciferase-RNA.

In vivo luciferaseekspression blev påvist på forskellige tidspunkter på injektionsstederne og i leverregionen, hvilket indikerer dræning til leveren. Som forventet med et mRNA-produkt var luciferaseekspressionen forbigående og faldt over tid. Luciferasesignaler på injektionsstederne, som sandsynligvis afspejler distribution til lymfeknuderne, der dræner injektionsstederne, toppede 6 timer efter injektion med signaler af

ca. 10 000 gange bufferkontroldyr. Signalet faldt langsomt i løbet af de første 72 timer, og efter 6 og 9 dage blev signalerne yderligere svækket til ca. niveauer på 18 og 7 gange de signaler, der blev opnået fra dyr injiceret med bufferkontrol.

Signalerne fra leverregionen toppede 6 timer efter injektion og faldt til baggrunds niveauer 48 timer efter injektion. Leverekspressionen understøtter også dataene fra rotte-PK-undersøgelsen og resultaterne i den toksikologiske undersøgelse med gentagne doser af rotter, der viser reversibel levervakuolation og øgede γ GGT-niveauer.

Biofordelingen blev også undersøgt i rotter under anvendelse af radioaktivt mærket LNP og luciferase modRNA (undersøgelse 185350). Radiomærkningsdata, måling af distribution til blod, plasma og udvalgte væv, af IM-injektion af en enkelt dosis på 50 μ g mRNA over en 48-timers periode anses for at være mere følsomme end bioluminescensmetoden og indikerer et bredere biofordelingsmønster, end det blev observeret med bioluminescens. Over 48 timer forekom distribution fra injektionsstedet til de fleste væv, hvor størstedelen af væv udviste lave niveauer af radioaktivitet.

Radioaktivitet blev påvist i de fleste væv fra det første tidspunkt (0,25 timer), og resultaterne understøtter, at injektionsstedet og leveren er de vigtigste distributionssteder. Den største middelkoncentration blev fundet tilbage på injektionsstedet på hvert tidspunkt hos begge køn. Lave niveauer af radioaktivitet blev påvist i de fleste væv, med de største niveauer i plasma observeret 1-4 timer efter dosis. Over 48 timer blev fordeling hovedsageligt observeret til lever, binyrer, milt og ovarier, med maksimale koncentrationer observeret 8-48 timer efter dosis. Total genvinding (% af injiceret dosis) af radiomærket LNP+modRNA uden for injektionsstedet var størst i leveren (op til 21,5%) og var meget mindre i milten ($\sim$ 1,1%), binyrerne ($\sim$ 0,1%) og ovarier ($\sim$ 0,1 %). De gennemsnitlige koncentrationer og vævsfordelingsmønster var stort set ens mellem kønnene. Der blev ikke fundet tegn på vaccinerelaterede makroskopiske eller mikroskopiske fund i æggestokkene i toksicitetsundersøgelserne med gentagne doser (undersøgelse 38166 og undersøgelse 20GR142), og der blev ikke identificeret nogen effekter på fertilitet i DART-studiet.

Immunogenicitet af et LNP-formuleret luciferase-modRNA:

Aktivering af det medfødte immunsystem efter IM-injektion af et LNP-formuleret luciferase-reporter-RNA i mus blev vurderet i et Luminex-baseret multiplex-assay, hvor serumprøver (dag -1 (før), 6 timer og dag 9) blev testet for niveauer af følgende kemokiner og cytokiner: MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , IFN- γ , IFN- β , IL-2, IL-6, IL-10, IL-1 β , IP-10. Ansøgeren testede 3 forskellige LNP'er, alle formuleret sammen med luciferase-RNA. Resultaterne tyder på, at LNP-formuleringen anvendt i BNT162b2 (LNP8) øgede niveauerne af MCP-1, IL-6 og IP-10 en smule 6 timer efter immunisering. Alle kemokin/cytokinniveauer faldt til baggrunds niveauer på dag 9.

Ud over medfødt immunaktivering var LNP-formuleret luciferase-modRNA i stand til at inducere IFN- γ T-celleresponser (når udfordret med MHC I-specifikke luciferase-peptidpuljer) målt i splenocytter isoleret fra musene på dag 9. Det LNP-formulerede luciferase-modRNA inducerede ikke dannelsen af luciferase-specifikke IgG'er som målt ved ELISA.

I et yderligere hPBMC-studie (R-20-0357), overordnede lave niveauer af pro-inflammatoriske cytokiner (TNF, IL 6, IFN γ , IL-1 β) og lave eller mellemstore niveauer af kemokiner (IP-10, MIP-1 β , MCP-1) blev udskilt, når de blev analyseret i et eksplorativt in vitro-reaktogenicitetsassay under anvendelse af humane PBMC'er fra tre donorer. IP-10, MIP-1b, MCP-1 blev set at være øget blandt donorer på grund af transfektion af antigen præsenterende celler efter infektion.

Metabolisme af de to nye LNP-hjælpstoffer ALC-0315 og ALC-0159:

Metabolismeundersøgelser blev udført for at evaluere de to nye lipider i LNP, ALC-0315 (aminolipid) og ALC-0159 (PEG-lipid). Der blev ikke udført metaboliske undersøgelser med modRNA eller de to andre lipider i LNP. Samlet set ser det ud til, at både ALC-0159 og ALC-0315 metaboliseres ved hydrolytisk

metabolisme af henholdsvis amid- eller esterfunktionaliteterne, og denne hydrolytiske metabolisme observeres på tværs af de evaluerede arter.

Metabolismen af de nye hjælpestoffer, ALC-0159 og ALC-0315, blev undersøgt in vitro under anvendelse af blod, lever-S9-fraktioner og hepatocytter, alle fra mus, rotte, abe og mennesker. In vivo-metabolismen blev undersøgt i rotteplasma, urin, fæces og lever fra et farmakokinetisk studie hos rotter, hvor et luciferase-kodende modRNA formuleret i en LNP blev brugt.

Metabolisme af ALC-0315 ser ud til at ske via to sekventielle esterhydrolysereaktioner, der først giver monoestermetabolitten efterfulgt af den dobbelt deesterificerede metabolit. Monoestermetabolitten blev observeret in vitro i rotteblod, abe S9-fraktion og in vivo i rotteplasma og rottelever. Den dobbelt deesterificerede metabolit blev observeret in vitro i muse- og rotteblod; abelever S9 fraktion; og in vivo i rotteplasma, urin, fæces og lever. Efterfølgende metabolisme af den dobbelt deesterificerede metabolit resulterede i en glucuronidmetabolit, som kun blev observeret i urinen fra rottefarmakokinetikstudiet. Derudover blev 6-hexyldecansyre, syreproduktet af begge hydrolysereaktioner af ALC-0315, identificeret in vitro i muse- og rotteblod; mus, rotte, abe og humane hepatocytter; mus, rotte og human lever S9 fraktioner; og in vivo i rotteplasma.

ALC-0315 var stabil over 120 minutter (>93 % tilbage) i levermikrosomer og S9-fraktioner og over 240 minutter (>93 % tilbage) i hepatocytter i alle arter og testsystemer.

Den primære metabolismevej for ALC-0159 synes at involvere amidbindingshydrolyse, hvilket giver N,N-ditetradecylamin. Denne metabolit blev identificeret i muse- og rotteblod samt hepatocytter og lever S9 fra mus, rotte, abe og mennesker.

ALC-0159 var stabil over 120 minutter (>82 % tilbage) i levermikrosomer og S9-fraktioner og over 240 minutter (>87 % tilbage) i hepatocytter i alle arter og testsystemer.

Udskillelse af de to nye LNP-hjælpestoffer ALC-0315 og ALC-0159:

Udskillelse af de to nye lipider i LNP, ALC-0315 (aminolipid) og ALC-0159 (PEG-lipid) blev undersøgt i rotte-PK-studiet. Der blev ikke udført udskillelsesundersøgelser med modRNA'et eller de to andre lipider af LNP, hvilket anses for acceptabelt af CHMP.

Mens der ikke var nogen påviselig udskillelse af nogen af lipiderne i urinen, var procentdelen af dosis udskilt uændret i fæces ~1% for ALC-0315 og ~50% for ALC-0159. Da næsten ingen uændret ALC-0315 blev påvist i urin eller fæces, kan metabolisme spille en større rolle i elimineringen af ALC-0315 end ALC-0159.

2.3.3. Toksikologi

Det toksikologiske dossier for BNT162b2 er baseret på i alt tre pivotale toksikologiske eksperimentelle undersøgelser; to toksicitetsstudier med gentagne doser og et DART-fertilitets-EFD-rottestudie. Teststoffet i toksicitetsundersøgelserne med gentagne doser er BNT162b2 (100 µg af variant 8 i en undersøgelse (undersøgelse 38166) og 30 µg af den klinisk relevante variant 9 i den anden undersøgelse (undersøgelse 20GR142)), som består af et modificeret RNA i en lipid nanopartikel (LNP) formulering. Forskellene mellem varianterne skyldes kodonoptimering. LNP'en indeholder fire hjælpestoffer, hvoraf to anses for at være nye (ALC-0315 og ALC-0159).

Gentagen dosis toksicitet

De to generelle toksicitetsstudier med gentagne doser involverede IM-eksponering af Han Wistar-rotter for BNT162b2 i i alt 17 dage (tre ugentlige administrationer) efterfulgt af tre ugers bedring. Samlet set

undersøgelsesdesign inkluderede kun en enkelt eksperimentel gruppe hver med en variant af BNT162b2 (V8 eller V9 variant), uden dosis-respons vurdering eller specifikke eksperimentelle grupper for LNP alene eller dets nye hjælpestoffer. Der blev ikke observeret nogen teststof-relateret dødelighed eller kliniske tegn (bortset fra en let stigning [$<1^{\circ}\text{C}$] i kropstemperaturen). Der blev ikke fundet oftalmologiske og auditive effekter. Den foretrukne dyremodel, rotten, er ikke blevet vurderet i det farmakologiske dossier, men et begrænset absorptions-/distributionsstudie er blevet udført i det farmakokinetiske dossier. Immunogenicitet blev vurderet i toksikologiske undersøgelser.

Kropsvægt og fødeindtagelse: Eksponering genererede en lille reduktion af absolut BW statistisk signifikant ved D9 (-6,8 % til -11,3 %; BNT162b2 V8) alternativt en svag reduktion i kropsvægtstigning [BNT162b2 v9]. Der blev ikke observeret ændringer i fødeindtagelsen.

Bruttopatologi og organvægte: Ved 100 ug BNT162b2 V8 og 30 ug BNT162b2 V9 blev vævet på injektionsstedet fortykket/forstørret med ødem og erytem ved slutningen af eksponeringen på en reversibel måde. Milten var forstørret (reversibel) med op til 60 % for både vaccinevarianter og doser.

Der var også en forstørrelse af de drænende og lyskelymfeknuder ved 100 ug (BNT162b2 V8).

Samlet set var der tegn på en signifikant immunrespons, som sandsynligvis er forbundet med teststoffet.

Der var en tendens til let forstørret lever hos kvinder ved 100 ug (BNT162b2 V8), men ikke ved 30 ug (BNT162b2 V9).

Histopatologi: Ved 100 ug BNT162b2 V8 var der observationer af forskellige inflammatoriske tegn på injektionsstedet (f.eks. fibrose, myofiber degeneration, ødem, subcutis inflammation og epidermis hyperplasi). Der var også betændelse i det perineurale væv i iskiasnerven og omgivende knogle hos de fleste rotter ved d17. Knoglemarven viste øget cellularitet, og lymfeknuderne viste plasmacytose, inflammation og øget cellularitet. Milten viste øget hæmatopoiese hos halvdelen af dyrene ved d17. Leveren viste hepatocellulær periportal vakuolation ved d17 (fuldstændig vendt under restitution), hvilket kan være relateret til hepatisk clearance af ALC0315. Histopatologisk vurdering af 30 ug BNT162b2 V9 genererede lignende resultater som 100 ug BNT162b2 V8, men ikke på et så omfattende niveau (muligvis på grund af en mindre dosis). Minimal til moderat inflammation og ødem blev observeret på injektionsstedet (normalt forsvundet efter ~3d). Der var minimal til moderat øget plasmacellecellularitet i lymfeknuderne og germinal centercellularitet plus hæmatopoietisk cellecellularitet i milten ved d17 (reversibel ved slutningen af restitution). Der var minimal stigning i cellulariteten i

knoglemarven. Reversibel vakuolisering i leveren blev også observeret.

Ansøgeren forklarede, at peri-portal levervakuolisering blev observeret i begge pivotale undersøgelser, men at de ikke er relateret til mikroskopiske beviser for lever-/galdebeskadigelse hos dyr (cellulær hypertrofi, inflammation) eller nogen kliniske data fra fase 1-studiet. Vakuoler anses af ansøgeren for at være et resultat af ALC-0315-akkumulering i leveren og ikke PEG.

Et nyt fund ved 30 ug var minimal ekstrakapsulær inflammation i leddene ved d17.

Desuden blev stigninger i neutrofiler, monocytter, eosinofiler og basofiler observeret i undersøgelse 20GR142. For ansøgeren var stigninger i neutrofiler, monocytter, eosinofiler og basofiler observeret i undersøgelsen 20GR142 relateret til det inflammatoriske/immune respons på BNT162b2-administration.

Lignende fund blev også identificeret i undersøgelse 38166 hos dyr, der fik 100 yg BNT162b2. Ansøgeren har anført, at stigningerne i eosinofiler og basofiler er en mindre bestanddel af det inflammatoriske leukogram, som er domineret af stigninger i neutrofiler. Ansøgeren informerede også om, at karakterisering af store ufarvede celler ikke blev udført, da identifikationen af disse celler ikke giver yderligere oplysninger. CHMP fandt dette behageligt.

Immunogenicitet: Behandling af rotter med 100 ug BNT162b2 V8 genererede SARS-CoV-2 neutraliserende titere (baseret på en vesikulær stomatitis virus (VSV)-baseret pseudovirus neutralisationsanalyse) og IgG antistoffer mod S1 fragmentet og RBD (baseret på ELISA) serumprøver. Behandling af

rotter med 30 ug BNT162b2 V9 genererede SARS-CoV-2-neutraliserende antistoffer (ikke et pseudovirus-neutraliseringsassay).

Hæmatologi: Ved 30 ug BNT162b2 V9 og 100 ug BNT162b2 V8 var der en moderat til kraftig reduktion af retikulocytter (48-74 %, ikke specificeret for V9) koblet til sænkede røde blodlegemers masseparametre (RBC, HGB og HCT). Der var en moderat til kraftig stigning (>100%) i store uklassificerede celler [LUC], neutrofiler, eosinofiler, basofiler og fibrinogen, der kan være relateret til det inflammatoriske/immune respons. Ændringerne var reversible. Ingen virkninger på koagulation blev observeret for V8, hvorimod en let stigning i fibrinogen blev observeret med V8 og V9.

Klinisk patologi: En meget kraftig, men reversibel stigning (>100%) i pro-inflammatoriske akutfaseproteiner i blodet (A1AGP, A2M) blev set med både 30 ug BNT162b2 V9 og 100 ug BNT162b2 V8.

Som tegn på pro-inflammation blev der set et let til moderat reduceret albumin/globulin-forhold for begge varianter. V8 (100 ug) eksponering genererede øgede niveauer af γGT (>200%) og øget γGT enzymaktivitet og øgede AST niveauer (+~19%). V9 (30 ug) eksponering førte til små til moderate stigninger i AST- og ALP-niveauer (+20-100 %), mulige tegn på leverpåvirkninger, men ingen ændringer i γGT-niveauer. Der var ingen ændringer i cytokinniveauer (IFNγ, TNFα, IL-1b, IL6, IL-10) efter 100 ug V8 eksponering (ikke målt for V9). For 100 ug V8 var der ingen ændringer målt i urinen, hvorimod der var en let-moderat reduktion i pH for 30 ug V9.

Genotoksicitet

Der er ikke leveret genotoksicitetsundersøgelser. Dette er acceptabelt, da komponenterne i vaccineformuleringen er lipider og RNA, som ikke forventes at have genotoksisk potentiale.

Det nye hjælpestof ALC-0159 indeholder en potentiel acetamid. Risikovurdering udført af ansøgeren indikerer, at risikoen for genotoksicitet relateret til dette hjælpestof er meget lav baseret på litteratordata, hvor acetamid genotoksicitet er forbundet med høje doser og kronisk administration (γ1000 mg/kg/dag). Da mængden af ALC-0159 hjælpestof i det færdige produkt er lav (50 μg/dosis), dets clearance er høj, og kun to administrationer af produktet anbefales til mennesker, forventes genotoksicitetsrisikoen at være meget lav.

Reproduktionstoksicitet

I DART-studiet var de anvendte teststoffer BNT162b1, BNT162b2 og BNT162b3, som blev givet til hunrotter to gange før start af parring og to gange under drægtighed ved den humane kliniske dosis (30 μg RNA/doseringsdag). Teststofferne blev administreret intramuskulært (IM) til F0 Wistar-hunrotter 21 og 14 dage før parringsstart (henholdsvis M-21 og M-14) og derefter på Drægtighedsdag (GD) 9 og GD20, i alt i alt. 4 doser. En undergruppe blev afsluttet ved GD21 og en anden (kuld) gruppe blev afsluttet ved PND21. SARS-CoV-2 neutraliserende antistofniveauer blev fundet i

størstedelen af hunnerne lige før parring (M-14), hos de fleste hunner og fostre i slutningen af drægtigheden (GD21), og hos de fleste afkom ved slutningen af diegivningen (PND21). Der var forbigående reduceret vægtøgning og fødeindtagelse efter hver dosis. Der blev ikke observeret nogen effekt på brunstcyklus eller fertilitetsindeks. Der var en stigning (~2x) af præ-implantationstab (9,77% sammenlignet med kontrol 4,09%), selvom dette var inden for det historiske kontroldataområde (5,1%-11,5%). Blandt fostre (fra i alt n=21 moderdyr/kuld) var der en meget lav forekomst af gastroschisis, mund-/kæbemisdannelser, højresidet aortabue og abnormiteter i halshvirvler, selvom disse fund lå inden for historiske kontroldata. Med hensyn til skeletfund havde den eksponerede gruppe niveauer af præsakrale hvirvelbuer, der var sammenlignelige med kontrolgruppeniveauer, supernumerære lumbale ribben, supernumerære lumbale korte ribben, caudale hvirvler < 5). Der var ingen tegn på bivirkninger på den postnatale

hvalpe (termineret ved PND21). Det bemærkes, at der på nuværende tidspunkt ikke er tilgængelige data om placentaoverførsel af BNT162b2. Disse oplysninger er afspejlet i afsnit 5.3 i produktresuméet.

Lokal tolerance

Der er ikke udført dedikerede lokale toleranceundersøgelser; vurderingen af lokal tolerance blev dog udført i toksicitetsundersøgelser med gentagne doser. Ved 100 ug BNT162b2 V8 var der for det meste lette til moderate ødemer, men i nogle tilfælde alvorlige ødemer. Sværhedsgraden steg med 2. og 3. injektion. Dataene for 30 ug BNT162b2 V9 eksponering indikerede mindre alvorlige, men lignende virkninger.

2.3.4. Økotoksicitet/miljøriskovurdering

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjen om miljøriskovurdering af lægemidler

til human brug (EMA/CHMP/SWP/4447100 Corr 2), på grund af deres natur er det usandsynligt, at vacciner og lipider vil resultere i en væsentlig risiko for miljøet. Derfor er miljøriskovurderingsundersøgelser

ikke angivet i denne ansøgning om markedsføringstilladelse, hvilket anses for acceptabelt.

2.3.5. Diskussion om ikke-kliniske aspekter

Farmakologi

Det foreslåede lægemiddel er sammensat af et modRNA formuleret med funktionelle og strukturelle lipider, der danner lipid nanopartikler (LNP'er), hvor sidstnævnte har til formål at beskytte modRNA'et mod nedbrydning og muliggøre transfektion af modRNA'et ind i værtsceller efter IM-injektion. Sammensætningen af LNP'erne vil sandsynligvis påvirke fordelingen af injiceret BNT162b2. Derudover kan det ikke udelukkes, at LNP-sammensætningen bidrager til den samlede immunogenicitet (se også toksikologi nedenfor).

Den generelle immunaktiverende virkningsmåde af LNP-formulerede RNA-vacciner er blevet beskrevet i litteraturen. Administrationen af LNP-formuleret RNA resulterer i forbigående lokal inflammation

driver rekruttering af neutrofiler og antigenpræsenterende celler (APC'er) til leveringsstedet. Rekrutterede APC'er er i stand til LNP-optagelse og proteinekspression og kan efterfølgende migrere til de lokale drænende lymfeknuder, hvor T-celle-priming finder sted. Generelt efter endocytose af LNP'er frigives mRNA'et fra endosomet til værtscellens cytosol (Sahay et al, 2010; Maruggi et al, 2019). Processen med en RNA-vaccine-fremkaldt immunrespons er blevet demonstreret i både murine og ikke-menneskelige primatmodeller (Pardi et al, 2015; Liang et al, 2017).

Hvorvidt andre celler end professionelle APC'er forbigående kan udtrykke det vaccineafledte spikeprotein og derfor set fra et teoretisk synspunkt, sammenlignet med SARS-CoV-2-inficerede celler, også potentielt kunne være mål for tidligere primede spikeproteinreaktive cytotoksiske T-celler, hvis tilstedeværende, kendes ikke. Der er dog ikke registreret nogen åbenlyse tegn på sådanne uønskede farmakologiske reaktioner i toksicitetsstudiet med gentagne doser eller i de kliniske forsøg. I det kliniske forsøg blev en anden dosis administreret til patienter, som var blevet immunologisk primet ved den første dosis. Desuden viste det sig i de kliniske forsøg omkring 270 patienter, der viste sig at have været seropositive for SARS-COV-2 før vaccination. I disse tilfælde forekom ekspressionen af spidsproteinet på værtsceller i nærværelse af et primet immunrespons på spidsproteinet, men der er ikke observeret noget åbenlyst uønsket farmakologisk respons. Den lave mængde vaccineprodukt i en enkelt dosis kan begrænse fordelingen af modRNA/LNP hovedsageligt til injektionsstedet og til migrerende APC'er. På grund af den forbigående ekspression af modRNA'et forventes ingen vedvarende ekspression.

Med hensyn til den strukturelle og biofysiske karakterisering af modRNA'et viser en skematisk beskrivelse, at 5 forskellige sekvenser er inkluderet i BNT162b2, hvoraf to er kodende sekvenser.

Med hensyn til proteinekspressionen opnået fra V8- og V9-varianterne, blev specifikke immunrespons (total IgG-bindende Ab + neutraliserende Ab) opnået i signifikante niveauer mod Spike S-proteinet i dyr med begge varianter (i mus og rotter), hvilket indikerer effektiviteten af in vivo-ekspressionen af Spike S-protein. En yderligere undersøgelse blev tilvejebragt (R-20-0360), der yderligere demonstrerer in vitro proteinekspression. Transfektionseffektivitet, ekspressionshastighed og cellulær levedygtighed blev analyseret i HEK293T-celler efter transfektion med forskellige konstruktioner (saRNA, uRNA, modRNA V8 og V9). HEK293T-celler blev effektivt transduceret af både modRNA V8 og modRNA V9 med højere transfektionshastighed for V9, men ret ens ekspressionshastigheden af V8 og V9.

Selvom noget af den strukturelle og biofysiske karakterisering af P2 S som et vaccineantigen er blevet tilvejebragt, blev det undersøgt i støttende undersøgelser baseret på P2S udtrykt fra DNA og ikke produktet modRNA. Selvom det ikke anses for at være af afgørende betydning for vurderingen i denne procedure, giver det stadig en videnskabelig forståelse, der understøtter de ikke-kliniske nøgleundersøgelser af humoral og cellulær immunrespons, herunder SARS-CoV-2-neutraliserende antistoffer, såvel som SARS-CoV-2 udfordring ikke-klinisk PoC.

In-vivo farmakodynamik: Det humane og cellulære immunrespons efter IM administration af BNT162b2 (V9) blev undersøgt i mus og ikke-menneskelige primater og var baseret på den dybtgående viden om egnethed, dosering og immuniseringsregime for BALB/c mus til RNA-baseret vaccineudvikling. Ikke-menneskelige primater blev valgt, da de er en højere-ordnet art, tættere beslægtet med mennesker, som måske bedre afspejler immunrespons hos mennesker. Dette er accepteret, men en mere dybdegående diskussion om egnetheden af disse farmakologiske dyremodeller er ikke blevet givet (f.eks. modtagelighed for SARS-CoV-2-infektion og lighed med COVID 19-sygdom; potentiel bias for Th1- eller Th2-skæve responser har været velkarakteriseret for visse musestammer). Kun enkelt immunisering blev udført i mus sammenlignet med det kliniske 2-dosis regime, hvilket var tilstrækkeligt, da kun karakterisering af immunrespons, men ingen udfordringsundersøgelse blev udført i mus. Der er heller ingen eller begrænset opmærksomhed på induktionen af langtidshukommelsesresponser, ej heller immunogenicitet og beskyttelse hos gamle dyr. Når det er sagt, indikerer induktionen af virusneutraliserende antistoffer i både mus (VSV-SARS-CoV-2 S) og primater (SARS-CoV-2), at BNT162b2-immunisering har potentialet til at inducere neutraliserende antistoffer og en samtidig T-cellerespons for at opnå beskyttende immunitet.

Hos mus blev immunreaktionen kun vurderet ved enkelt immunisering. Tager man fænotypebestemmelsen af B- og T-celler samlet, indikerer dataene en samtidig induktion af SARS-CoV-2 S-specifikke neutraliserende antistoftitre og et Th1-drevet T-cellerespons ved immunisering med BNT162b2 (dette blev også set hos ikke-menneskelige primater).

Med hensyn til undersøgelser af ikke-menneskelige primater (rhesus macaques) betragter ansøgeren det humane rekonvalescente serumpanel som et vurdereligt benchmark til at bedømme kvaliteten af immunrespons på vaccinen; dette accepteres af CHMP.

Med hensyn til karakteriseringen af T-celleresponserne foreslår ansøgeren de S-specifikke IFN γ -producerende T-celleresponser, herunder en høj frekvens af CD4⁺ T-celler, der producerede IFN γ , IL-2 eller TNF- α , men en lav frekvens af CD4⁺-celler, som producerer IL-4, indikerer, at en Th1-forspændt reaktion opstod efter BNT162b2 (V9) immuniseringen. Denne begrundelse forekommer acceptabel for CHMP. Rollen af et sådant Th1-forspændt respons blev sat i sammenhæng med antigen-specifikke T-celle-responser, der spiller en vigtig rolle i generering af antigen-specifik antistof-respons såvel som i eliminering af inficerede celler for at mediere beskyttelse mod sygdom.

Når immuniserede makakaber blev udfordret med SARS-CoV-2, blev der observeret en klar og statistisk signifikant effekt på reduceret tilstedeværelse af viralt RNA i bronchoalveolær lavage (BAL) og oropharyngeale (OP) podninger. En klar effekt blev også registreret ved blindet røntgen-scoring af lungerne. EN

beskyttende effekt er også tydelig i CT-score Dag 3 efter udfordring, men på dag 10/EOP var der et CT-signal i 2 ud af seks BNT162b-immuniserede aber på samme niveau som observeret i kontrolgruppen. Dette signal er af uklar betydning, da der også i 1 ud af 6 præinfektion BNT162b-immuniserede dyr blev observeret et lignende CT-score-signal. I løbet af denne periode fortsatte den SARS-CoV-2-neutraliserende GMT i de BNT162b2-immuniserede rhesus-makaker med at falde, men forblev over GMT for et humant rekonvalescent serumpanel.

Som konklusion på den prækliniske farmakologi giver de præsenterede data, herunder immunogenicitet, udløsning af neutraliserende antistoffer og Th1-respons og reduceret tilstedeværelse af viralt RNA i udfordrede dyr samt radiologiske lungeparametre, støtte til vaccinationstilgangen. På grund af artsforskelle i immunsystemet mellem dyremodelarter og mennesker, skal konklusionen om, hvorvidt denne kandidatvaccine vil være tilstrækkelig effektiv hos mennesker, fastlægges i kliniske undersøgelser.

Farmakokinetisk

Farmakokinetik (vedrørende de to nye LNP-hjælpestoffer): De to nye lipid-hjælpestoffer spiller forskellige roller i formuleringen og har forskellig farmakokinetik. Det er værd at bemærke, at lipidet, der viser en vedvarende kinetik over tid i leveren, er ALC-0315.

ALC-0159 består af en polyethylenglycol (PEG) hovedgruppe (~2000 M.Wt.) knyttet til hydrofobe carbonkæder (dvs. lipidankret). ALC-0159 er til stede i BNT162 i en lav mol% (<2 mol%) og derfor dosis i forhold til de andre lipider. PEG'et lipid kan udveksles fra LNP'en efter administration, hvilket muliggør den ønskede binding af endogene proteiner (f.eks. Apolipoprotein E) og fjerner den steriske barriere, som ellers ville begrænse interaktioner mellem LNP'en med målceller og -proteiner.

ALC-0315 er et ioniserbart aminolipid i BNT162b2 og er den vigtigste lipidkomponent til effektiv selvsamling og indkapsling af mRNA'et i LNP'et og til at give vellykket levering af mRNA til målceller.

PEG-lipidet (ALC-0159) er designet til stort set at udveksle ud af LNP efter administration og før optagelse i målceller, hvorimod aminolipidet (ALC-0315) er afgørende for effektiv intracellulær levering af mRNA'et gennem endosomal optagelse og frigivelse og skal forblive med LNP.

ALC-0159 er meget mere hydrofilt, for en stor del på grund af tilstedeværelsen af PEG-molekylet, som er kendt for at være et stærkt hydrofilt molekyle (Ma et al, 1990). På grund af dette molekyles mere hydrofile og essentielle neutrale natur har ALC-0159 en meget lavere affinitet til væv, og i forhold til ALC-0315 vil der være en friere forbindelse tilgængelig til omfordeling fra væv til plasma; således vil elimineringen være hurtigere.

Ansøgeren påpegede, at i løbet af den 2-ugers farmakokinetiske undersøgelse faldt leverkoncentrationerne af ALC-0315 4 gange fra deres maksimale værdi, hvilket indikerer, at 75 % af materialet leveret til leveren blev elimineret i løbet af denne to-ugers periode.

ALC-0315 har ingen kendt biologi. I mangel af denne "biologiske relevans" brugte ansøgeren et skøn på >95 % eliminering af ALC-0315 til at repræsentere den væsentlige eliminering fra kroppen. Eliminationshalveringstiden for ALC-0315 i leveren efter IV administration til rotter er ca. 6-8 dage. Disse data indikerer, at 95 % eliminering af ALC-0315 vil ske ca. 30-40 dage efter finalen administration hos rotter.

Baseret på forståelsen af processen involveret i den terminale halveringstid, omfordeling fra væv, hvori lipid-nanopartiklerne leveres, forventes en lignende halveringstid og tid til 95 % eliminering hos mennesker (Mahmood et al, 2010). Undersøgelse af skaleringen af de sammenlignelige lipider (PEG2000-C-DMG, DLin-MC3-DMA) i patisiran indikerer, at halveringstiden for disse lipider ser ud til at skalere med en værdi, der nærmer sig den typisk anvendte eksponent for halveringstid (0,25) . Hvis dette er tilfældet for ALC-0315, kan vi evt

forvente en halveringstid på ca. 20-30 dage hos mennesker for ALC-0315 og 4-5 måneder for 95% eliminering af lipidet (Mahmood et al, 2010).

Begge lipider viste en i det væsentlige ens PK-profil i klinikken med en stærkt bifasisk profil og lang terminale halveringstider.

I betragtning af den store forskel i dosis mellem toksicitetsundersøgelserne og den klinisk effektive dosis (300-1000x), er det usandsynligt, at administration af en boosterdosis vil føre til signifikant ophobning. Dette er noteret af CHMP.

Biodistribution: Adskillige litteraturrapporter indikerer, at LNP-formulerede RNA'er kan distribueres ret uspecifikt til flere organer såsom milt, hjerte, nyre, lunge og hjerne.

I overensstemmelse hermed indikerer resultater fra den nyligt transmitterede undersøgelse 185350 et bredere biofordelingsmønster med lav og målbar radioaktivitet i æggestokke og testikler. I betragtning af det nuværende fravær af toksicitet i DART-dataene, fraværet af toksikologiske fund i gonader i undersøgelserne med gentagen dosis, og at radioaktiviteten i gonaderne var lav (under 0,1 % af den samlede dosis), indikerer de nuværende data ikke det skal være et sikkerhedsproblem. Den relative høje dosis, der anvendes til rotterne (500x margin til human dosis baseret på vægt) understøtter også en lav risiko fra distribution til gonaderne hos mennesker.

RNA-stabilitet og -kinetik forventes ikke at være ens for alle RNA'er og påvirkes af RNA'ets nukleosider, og selvom ekspressionen af fuldlængde spike-proteinet (S) forventes at følge samme kinetik som luciferasens kinetik med en forbigående ekspression falmer over tid, kan det ikke udelukkes, at forskelle i stabilitet/vedvarende af signalet kan variere mellem luciferaseproteinet og spike (S) proteinet.

I et yderligere hPBMC-studie (R-20-0357), lave niveauer af pro-inflammatoriske cytokiner (TNF, IL-6, IFN γ , IL-1 β) og lave eller mellemstore niveauer af kemokiner (IP-10, MIP-1 β , MCP-1) blev udskilt, når de blev analyseret i et eksplorativt in vitro-reaktogenicitetsassay under anvendelse af humane PBMC'er fra tre donorer. Ansøgeren understreger, at der ikke kan observeres nogen specifik generel tendens i cytokinsekretion, givet variation blandt donorer og baseret på det lave antal donorer i eksperimentet.

Toksikologi

Selvom der ikke er foretaget nogen omfattende farmakologisk vurdering hos rotter (kun hos mus og ikke-humane primater), blev rotten brugt som en toksikologisk dyremodel i toksicitetsundersøgelserne med gentagne doser.

Resultatet af den positive neutraliseringsanalyse i toksicitetsundersøgelserne med gentagne doser viser, at V8 og V9 genererer et immunrespons hos denne art (dvs. SARS-CoV-2-antistoffer), hvilket delvist understøtter brugen af rotten som dyremodel. Andre SARS-CoV-2-immunrespons hos rotter forbliver uklare. Immunreaktioner, især på injektionsstederne (f.eks. ødem, erytem), ser ud til at stige med hver injektion i undersøgelserne (n=3). Der var en markant stigning i akut fase proteiner, fibrinogen og reduceret albumin-globulin ratio (men ingen stigning i cytokiner med V8, uklart for V9). Der var også en generel stigning i immunceller (LUC, neutrofiler, eosinofiler, basofiler) og et fald i parametre for røde blodlegemer (retikulocytter, RGB, HGB, HCT). Milten blev forstørret ved både 30 ug V9 og 100 ug V9, og de drænende og lyskelymfeknuder blev forstørret mest ved 100 ug (V8), men også hos nogle få dyr med 30 ug (V9).

Systemisk komplementaktivering (som nogle gange kan induceres af liposomale lægemidler og biologiske stoffer og potentielt resultere i overfølsomhedsreaktioner) blev ikke undersøgt, da der ikke blev påvist tegn, der tyder på sådanne kliniske manifestationer. Et fravær af dosis-respons designs i undersøgelserne øger vanskeligheden ved at fortolke effekterne. Samlet set fremkaldte V8- og V9-teststofferne en stærk, men for det meste reversibel immun-bundet respons hos rotter efter 17 dages eksponering. Stigninger i neutrofiler, monocytter, eosinofiler og basofiler blev observeret i undersøgelse 20GR142. For ansøgeren var stigninger i neutrofiler, monocytter, eosinofiler og basofiler observeret i undersøgelsen 20GR142 relateret til

inflammatorisk/immun respons på BNT162b2 administration. Lignende fund blev også identificeret i undersøgelse 38166 hos dyr, der fik 100 yg BNT162b2. Ansøgeren har anført, at stigningerne i eosinofiler og basofiler er en mindre bestanddel af det inflammatoriske leukogram, som er domineret af stigninger i neutrofiler. Ansøgeren informerede også om, at karakterisering af store ufarvede celler ikke blev udført, da identifikation af disse celler ikke ville give yderligere information. CHMP var enig i denne holdning.

Med hensyn til vaccinekomponenterne blev kun hele formuleringen (modificeret RNA i LNP'er) brugt, så der er ingen toksikologiske data om LNP alene eller dets specifikke nye hjælpestoffer. De nye LNP-komponenter, disse betragtes ikke primært som adjuvansstoffer.

Ingen genotoksicitet eller karcinogenicitetsundersøgelser er blevet leveret. Komponenterne i vaccineformuleringen er lipider og RNA, som ikke forventes at have genotoksisk potentiale.

Det nye hjælpestof ALC-0159 indeholder en potentiel acetamid. Risikovurdering udført af ansøgeren indikerer, at risikoen for genotoksicitet relateret til dette hjælpestof er meget lav baseret på litteratordata, hvor acetamid genotoksicitet er forbundet med høje doser og kronisk administration (1000 mg/kg/dag). Da mængden af ALC-0159 hjælpestof i det færdige produkt er lav (50 µg/dosis), dets clearance er høj, og kun to administrationer af produktet anbefales til mennesker, forventes genotoksicitetsrisikoen at være meget lav.

Da de farmakokinetiske distributionsundersøgelser hos rotter viste, at en relativt stor andel - sekund til niveauerne på injektionsstedet - af den samlede dosis fordeler sig til leveren (op til 18 % og langt mere end niveauer set i milten [$<1,1$ %], binyrerne [$<0,1$ %] og æggestokkene [$<0,1$ %]). Mens der ikke var nogen alvorlig patogenese i leveren, var der nogle reversible funktionelle lever- og/eller galdevirkninger med V8 og V9 (forstørret lever, vakuolation, stærkt øgede γGT-niveauer ved >200 % og aktivitet, mindre moderat stigning i niveauer af AST og ALP), som kan være knyttet til LNP. γGT-ændringerne blev ikke observeret med 30 µg V9, hvilket kan skyldes variantforskelle og/eller, mere sandsynligt, en lavere dosis. Ansøgeren er af den opfattelse, at vakuolerne er et resultat af primært ALC-0315

ophobning i leveren. Det kan bemærkes, at ALC-0159 skal tages fra overfladen af LNP til lette effektiv optagelse i målceller. Samtidig er ALC-0315 til stede i LNP i en høj mol% (50 mol%) i forhold til de andre lipider i BNT162-vaccinen, hvilket tyder på, at dette lipid er mere sandsynligt til stede i cellerne (og muligvis i vakuolerne).

Vurderingen af de tilgængelige data vedrørende DART-studiet viser, at der ikke er klare negative tegn på fertilitet og tidlig embryogeneseeffekt. Der var ingen effekter på brunstcyklussen hos moderdyr, men der var en ~2x stigning i præ-implantationstab (~9,77% vs. 4,1% hos kontroller), men disse effekter er inden for historiske kontroldata (5,1% til 11,5%), så disse fund ikke giver anledning til nogen specifik bekymring. Det kan bemærkes, at valget af rotte som en DART-dyremodel understøttes ved hjælp af toksicitetsstudier med gentagne doser, som viser et immunrespons på vaccinekandidaterne [V8 og V9] og publikationen af Bowman et al (2013; PUBMED ID [PMID] 24391099), der rapporterer, at føtal-maternal IgG-forhold er relativt lave under organogenese, men at disse forhold nærmer sig 1 ved slutningen af drægtigheden hos både rotte og mennesker.

2.3.6. Konklusion på de ikke-kliniske aspekter

Ansøgeren behandlede i tilstrækkelig grad andre bekymringer, der var rejst for at blive tildelt MA ud fra et ikke-klinisk perspektiv.

CHMP er af den opfattelse, at ikke-kliniske data viser ingen særlig fare for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af toksicitet ved gentagen dosis og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Nogle rotter, der blev administreret intramuskulært Comirnaty (modtog 3 fulde humane doser en gang om ugen, hvilket genererede relativt højere eksponering hos rotter på grund af forskelle i kropsvægt) udviklede noget ødem og erytem på injektionsstedet og stigninger i hvide blodlegemer (inklusive basofiler og eosinofiler), hvilket er i overensstemmelse med en inflammatorisk respons samt vakuolering af portalhepatocytter uden tegn på leverskade. Alle effekter var reversible. Disse resultater er beskrevet i produktresuméet, afsnit 5.3.

Ifølge vejledningen blev der ikke udført genotoksicitets- eller karcinogenicitetsundersøgelser. Vaccinens komponenter (lipider og mRNA) forventes ikke at have genotoksisk potentiale. Dette er acceptabelt for CHMP.

Endelig viste den kombinerede fertilitets- og udviklingstoksicitetsundersøgelse, at SARS-CoV-2-neutraliserende antistofresponser var til stede i moderdyr fra før parring til slutningen af undersøgelsen på postnatal dag 21 såvel som hos fostre og afkom. Der var ingen vaccine-relaterede virkninger på kvindelig fertilitet, drægtighed eller embryo-føtal eller afkoms udvikling frem til fravæning. CHMP bemærkede, at der ikke er tilgængelige data om placentaoverførsel eller udskillelse af vaccine i mælk.

2.4. Kliniske aspekter

2.4.1. Introduktion

Pfizer og BioNTech har udviklet en vaccine, der er rettet mod SARS-CoV-2, beregnet til at forhindre COVID 19, hvor BioNTech igangsatte et FIH-studie i april 2020 i Tyskland (BNT162-01) og Pfizer igangsatte et fase 1/2/3-studie (C4591001) kort efter i USA, som udvidede til at omfatte globale websteder ved påbegyndelse af fase 2/3-delen af undersøgelsen.

Fase 1/2 undersøgelse BNT162-01

Studie BNT162-01 er det igangværende, FIH, fase 1-dosisniveaufindende studie, hvor raske voksne i alderen 18 til 55 år alle modtager aktiv vaccine. Denne undersøgelse evaluerer sikkerheden og immunogeniciteten af flere forskellige kandidatvacciner ved forskellige dosisniveauer. Protokollen blev senere ændret for at tillade inklusion af ældre voksne deltagere op til 85 år. De tilgængelige fase 1-sikkerheds- og immunogenicitetsdata for voksne i alderen 18 til 55 år er rapporteret i denne ansøgning. Flere vaccinekandidater bliver evalueret i denne undersøgelse. For hver vaccinekandidat modtog deltagerne eskalerende dosisniveauer (N=12 pr. dosisniveau) med progression til efterfølgende dosisniveauer baseret på anbefaling fra en sponsorsikkerhedsgennemgangskomite (SRC).

Fase 1/2/3 undersøgelse C4591001

Studie C4591001 er det igangværende, randomiserede, placebokontrollerede, fase 1/2/3 pivotale studie til registrering. Det blev startet som et fase 1/2-studie i voksne i USA, blev derefter ændret for at udvide studiet til et globalt fase 2/3-studie, der planlagde at indskrive ~44.000 deltagere for at akkumulere tilstrækkelige COVID-19-tilfælde til at udføre en rettidig effektvurdering; ændret til at omfatte ældre unge i alderen 16 til 17 år og senere ændret til at omfatte yngre unge i alderen 12 til 15 år. I fase 1 blev to aldersgrupper undersøgt separat, yngre deltagere (18 til 55 år) og ældre deltagere (65 til 85 år). Undersøgelsespopulationen inkluderer mandlige og kvindelige deltagere, der anses for at være raske som bestemt af sygehistorie, fysisk undersøgelse (hvis påkrævet) og efterforskerens kliniske vurdering for at være berettiget til inklusion i undersøgelsen. Eksklusioner omfattede screenede personer med høj risiko for eksponering for SARS-CoV-2-infektion på grund af eksponering på arbejdspladsen og/eller medicinske tilstande, der repræsenterer risikofaktorer, klinisk vigtig tidligere sygdom eller laboratorieabnormiteter, serologiske beviser for tidligere SARS-CoV-2-infektion eller aktuel SARS-CoV-2-infektion som målt ved polymerasekædereaktion (PCR).

GCP

Ansøgeren hævdede, at de kliniske forsøg inkluderet i ansøgningen blev udført i overensstemmelse med GCP.

Ansøgeren har afgivet en erklæring om, at kliniske forsøg udført uden for Fællesskabet blev udført i overensstemmelse med de etiske standarder i direktiv 2001/20/EF.

For at søge yderligere sikkerhed for GCP-overensstemmelsen af de undersøgelser, der er inkluderet i dette dossier, indsamlede EMA i forbindelse med COVID-19-pandemien yderligere oplysninger som angivet nedenfor fra EU- og ikke-EU-regulerende myndigheder og delte dem med CHMP skal tages i betragtning i vurdering:

- en fuldstændig inspektionsrapport fra GCP-inspektion ved Regierungspräsidium Karlsruhe og Paul Ehrlich-Institut udført på et af investigatørstederne og på en CRO i Tyskland for undersøgelsen BNT 162-01;
- Etablissementsinspektionsrapporter fra GCP-inspektion fra Food and Drug Administrations (USA Regulatory Authority) af seks investigatør sites i USA til undersøgelse C4591001 (BNT 162-02);
- En fuldstændig inspektionsrapport og resuméerne af resultatet fra to GCP-inspektioner af National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices (Argentinian Regulatory Authority) udført på det enkelte sted i Argentina for undersøgelsen C4591001(BNT 162-02).

Baseret på gennemgangen af kliniske data og de ovennævnte rapporter identificerede CHMP ikke behovet for en GCP-inspektion af de kliniske forsøg, der er inkluderet i dette dossier.

- Tabeloversigt over kliniske undersøgelser

Tabel 1 Oversigt over den kliniske udvikling

Sponsor	Study Number (Status)	Phase Study Design	Test Product (Dose)	Number of Subjects	Type of Subjects (Age)
BioNTech	BNT162-01 (ongoing)	Phase 1/2 randomized, open-label, dose-escalation, first-in-human	BNT162b2 (1, 3, 10, 20, 30 µg)	Phase 1: 60	Adults (18-55 years of age)
BioNTech (Pfizer)	C4591001 (ongoing)	Phase 1/2/3 randomized, observer-blind, placebo-control	Phase 1: BNT162b2 (10, 20, 30 µg) Placebo	Phase 1: 90 randomized 4:1 (within each dose/age group)	Phase 1: Adults (18-55 years of age, 65-85 years of age)
			Phase 2: BNT162b2 (30 µg) Placebo	Phase 2: 360 randomized 1:1	Phase 2: Adults (18-55 years of age, 65-85 years of age)
			Phase 3: BNT162b2 (30 µg) Placebo	Phase 3: ~44,000 randomized 1:1 (includes 360 in Phase 2)	Phase 3: Adolescents, Adults (12-15 years of age, 16-55 years of age, >55 years of age)

Note: study information relevant to the scope of data presented in this application are summarized in this table.

Tabel 2 Oversigt over det centrale fase 3-studie

Studie-id-nummer for studiecentre/ lokaliteter	Design	Undersøgelse Dosering	Studiemål	Diagnose Inkl. kriterier	Primært endepunkt
C4591001 131 USA 9 Tyrkiet 6 Tyskland 4 Sydafrika 2 Brasilien 1 Argentina.	randomiseret, multinational, placebo kontrolleret,	2 doser á 30 µg givet med 21 dages mellemrum, observatør-blinde,	Primær: At evaluere effektiviteten af BNT162b2 mod bekræftet alvorlig COVID-19, der forekommer fra 7 og 14 dage efter 2. dosis hos deltagere med og uden tegn på infektion før vaccination	Raske frivillige i fare for COVID-19	COVID-19 forekomst pr. 1000 personår med opfølgning baseret på centralt laboratorium eller lokalt bekræftet NAAT hos deltagere uden serologisk eller virologisk evidens (op til 7 dage efter modtagelse af anden dosis) af tidligere SARS-CoV-2 infektion

2.4.2. Farmakokinetik

Ikke anvendelig.

2.4.3. Farmakodynamik

Virkemekanisme

Det nukleosid-modificerede messenger-RNA i vaccinen er formuleret i lipid-nanopartikler, som muliggør levering af RNA'et til værtsceller for at tillade ekspression af SARS-CoV-2 S-antigenet. Vaccinen fremkalder både neutraliserende antistof og cellulære immunresponsen på spike (S) antigenet, som kan bidrage til beskyttelse mod COVID-19.

Immunogenicitetsundersøgelser

For vacciner vedrører farmakodynamik undersøgelse af immunogenicitet. De tilgængelige data blev genereret fra fase 1/2-studiet BNT162-01 udført i Tyskland og fra fase 1 og 2-delene af fase 1/2/3-studiet C4591001, udført i USA (senere faser var multinationale).

Begge undersøgelser var designet til at vælge den optimale vaccinekandidat og en passende dosis og tidsplan for yderligere undersøgelser. Blandt de fire profylaktiske SARS-CoV-2 RNA-vacciner, der oprindeligt blev testet, blev følgende to kandidater udvalgt til videreudvikling:

- BNT162b1: RNA-lipid nanopartikel (LNP) vaccine indeholdende nukleosid-modificeret messenger ribonukleinsyre (modRNA), der koder for RBD (receptorbinding domæne)
- BNT162b2: RNA-LNP-vaccine indeholdende modRNA, der koder for SARS-CoV-2 fuld længde, P2-mutant (se afsnit 2.2.2), præfusionspike-glykoprotein (P2 S).

Nøgletræk ved de to undersøgelser er opsummeret i nedenstående tabel.

Studie-id	BNT162-01	C4591001
Titel	Et multi-site, fase 1/2, 2-delt, dosiseskaleringsforsøg, der undersøger sikkerheden og immunogeniciteten af fire profylaktiske SARS-CoV-2 RNA-vacciner mod COVID-19 vha.	A fase 1/2/3, placebo kontrolleret, Randomiseret, observatør-blind, dosis At finde undersøgelse til at evaluere sikkerheden, Tolerabilitet, immunogenicitet og Virkning af SARS-COV-2 RNA-vaccine

	forskellige doseringsregimer hos raske voksne	Kandidater mod COVID-19 i Sunde individer
Design	Dette er en åben-label, multi-site, fase 1/2, 2-delt, dosis-eskaleringsundersøgelse. Del A af undersøgelsen inkluderer den første i humane dosis- og dosisgrupper hos raske voksne (i alderen 18 til 85 år).	Dette er et fase 1/2/3, randomiseret, multinationalt, placebokontrolleret, observatørblindt, dosisfindende, vaccinekandidat-udvælgelse og effektivitetsstudie hos raske individer. Studiet består af 2 dele: Fase 1 for at identificere foretrukne vaccinekandidat(er) og dosisniveau(er); og fase 2/3 som en udvidet kohorte og effektudel.
Immunogenicitetsmål	At beskrive immunresponsen hos raske voksne kun efter dosis 1 eller efter både dosis 1 og dosis 2 målt med et funktionelt antistof titer	At beskrive immunresponsen fremkaldt af profylaktiske BNT162-vacciner hos raske voksne efter 1 eller 2 doser
Studiepopulation	Raske voksne i alderen 18 til 55 år <u>BNT162b1: N=84 (12/gruppe)</u> <u>BNT162b2: N=60 (12/gruppe)</u> Raske voksne i alderen 56-85 år <u>BNT162b1: N=36 (12/gruppe)</u> <u>BNT162b2: N=36 (12/gruppe)</u>	Mandlige eller kvindelige deltagere mellem 18 og 55 år inklusive, og 65 og 85 år inklusive Fase 1 omfattede 15 deltagere (randomiseringsforhold på 4:1, således at 12 modtog aktiv vaccine og 3 modtog placebo) pr. gruppe; 13 vaccinegrupper blev undersøgt, svarende til i alt 195 deltagere (dosis på 100 µg blev kun brugt i den yngre voksne kohorte)
IMP og dosis niveau	<u>BNT162b1: 1µg, 3µg, 10µg, 20µg, 30µg, 50µg</u> og 60µg. <u>BNT162b2: 1µg, 3µg, 10µg, 20µg, 30µg</u>	<u>BNT162b1: 10 µg, 20 µg, 30 µg, 100 µg</u> <u>BNT162b2: 10µg, 20µg, 30µg</u> Placebo: normal saltvand
Doseringsfrekvens	To injektioner med ~21d mellemrum	To injektioner med ~21d mellemrum
Immunogenicitetsendepunkter	Virusneutraliseringstest (VNT). Antistofbindingsassay, CMI assays, fx ELISpot og intracellulær cytokinfarvning (ICS).	SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse S1-bindende IgG niveau assay RBD-bindende IgG niveau assay N-bindende antistof assay

Endpoints og assays brugt til at evaluere immunogenicitet

I undersøgelse BNT162-01 blev immunogenicitet evalueret i fase 1 ved hjælp af et SARS-CoV-2 serumneutraliseringsassay for at bestemme neutraliserende titre og foldstigningen i SARS-CoV-2 serumneutraliserende titre. Immunogenicitet blev vurderet på dag 1 (før dosis 1) og 7 dage efter dosis 1 (dag 8); og på dag 22 (før dosis 2) og 7 dage, 14 dage og 21 dage efter dosis 2. Der blev kun anvendt kvalificerede assays. Derudover er T-celler isoleret fra mononukleære celler fra perifert blod (PBMC'er) opnået fra

fuldblodsprøver fra vaccinerede fase 1-deltagere blev evalueret ved hjælp af enzym-linked immuno spot (ELISPOT) og intracellulær cytokinfarvning visualiseret med fluorescensaktiveret cellesortering (FACS). Blodprøver blev indsamlet fra forsøgsdeltagere før den første vaccinedosis og på dag 29 (7 dage) efter den anden vaccinedosis. Vurderinger inkluderede cytokiner associeret med Th1-reaktioner såsom IFN γ og IL-2 og dem associeret med Th2-responser såsom IL-4 for at analysere induktionen af balancerede versus Th1-dominante eller Th2-dominante immunresponser.

I undersøgelse C4591001 blev immunogenicitet evalueret i fase 1 og fase 2 under anvendelse af et SARS-CoV-2 serumneutraliseringsassay til bestemmelse af titre og et SARS-CoV-2 RBD- eller S1-bindende IgG direkte Luminex immunoassay til bestemmelse af antistofbindingsniveauer. Foldestigninger blev også vurderet. Kun kvalificerede analyser blev brugt. I fase 1 blev immunogeniciteten vurderet på dag 1 (før dosis 1) og 7 dage efter dosis 1; og på dag 21 (før dosis 2) og 7 dage, 14 dage og 1 måned efter dosis 2. Data blev opsummeret for hvert dosisniveau og aldersgruppe. I fase 2 blev immunogeniciteten vurderet på dag 1 (før dosis 1) og 1 måned efter dosis 2. Data blev opsummeret for hver aldersgruppe og ved tegn på tidligere SARS-CoV-2-infektion ved baseline pr. NAAT (PCR) eller N -bindings-IgG-assay. For at lette fortolkningen af immunogenicitetsdata genereret i undersøgelse C4591001 blev et panel for human rekonvalescent serum (HCS) opnået fra Sanguine Biosciences (Sherman Oaks, CA), MT Group (Van Nuys, CA) og Pfizer Occupational Health and Wellness (Pearl River, NY). De 38 sera i panelet blev indsamlet fra SARS CoV-2-inficerede eller COVID-19-diagnosticerede personer i alderen 18 til 83 år 14 dage efter PCR-bekræftet diagnose på et tidspunkt, hvor de var asymptomatiske. Serumdonorerne havde overvejende haft symptomatiske infektioner (35 af 38), herunder 1, der var indlagt. I fase 3, undersøgende

immunogenicitetsvurderinger er planlagt på tidspunkter op til 24 måneder, som skal rapporteres på et senere tidspunkt.

Disse er de immunogenicitetsassays, der blev brugt i kliniske forsøg:

Enkeltpleks direkte Luminex-analyse til kvantificering af SARS-CoV-2 S1-bindende IgG i humant serum

Enkeltpleks direkte Luminex-assay til kvantificering af SARS-CoV-2 RBD-bindende IgG i humant serum

Roche Elecsys SARS-CoV-2 N Binding Antibody Assay

mNeonGreen SARS-CoV-2 mikroneutraliseringsanalyse

ELISpot-assay

Intracellulær cytokinfarvning (ICS) for BNT162b1 og BNT162b2

SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 isolat spike glycoprotein (GenBank accession # QHD43416.1) er referencesekvensen for de rekombinante S1 og RBD proteiner, der anvendes i Luminex assays. SARS CoV-2 neutralisationsanalysen brugte en tidligere beskrevet stamme af SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020).

Undersøgelse BNT162-01

Immunogenicitet - funktionelle antistofresponser (sekundære mål)

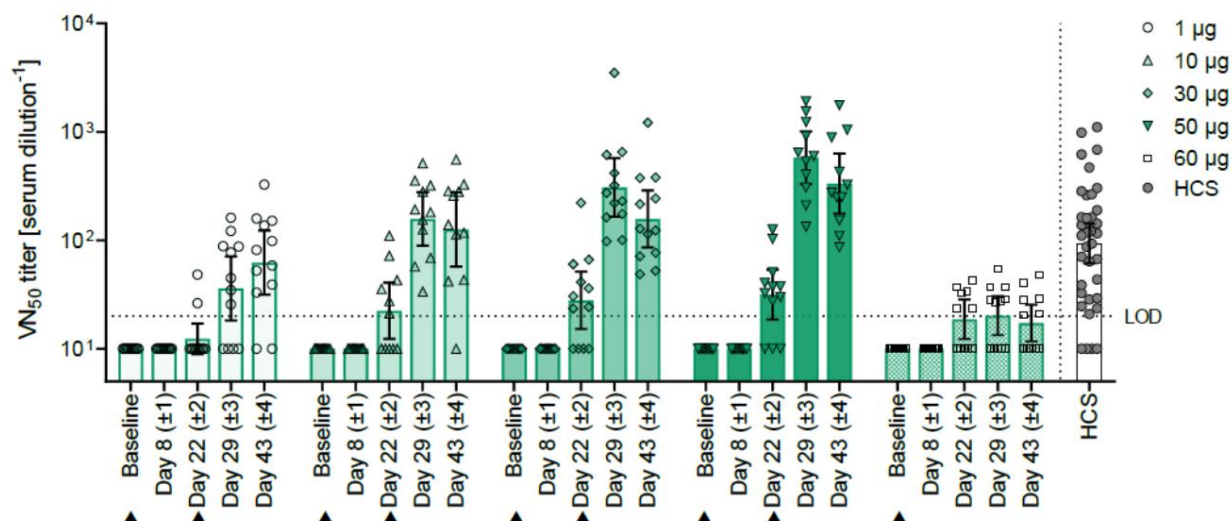
Funktionelle antistoftiterdata er tilgængelige indtil dag 43 for yngre voksne (18 til 55 år) doseret med 1, 10, 30, 50 og 60 μ g BNT162b1 på dag 1 (alle dosisniveauer) og 22 (alle dosisniveauer undtagen 60 μ g) (n=12 pr. gruppe). Data er tilgængelige for 10 og 30 μ g frem til dag 50 for yngre voksne doseret med 1, 10, 20 og 30 μ g BNT162b2 på dag 1 og 22 (dosisniveau 1 μ g, n=9; dosisniveauer 10, 20 og 30 μ g, n=12).

Virusneutraliserende antistof-GMT'er for deltagere i alderen 18 til 55 år efter dosering med BNT162b1 er vist i figur 3. På dag 22, 21 dage efter den første dosis, var virusneutraliserende antistof-GMT'er steget på en dosisafhængig måde for alle dosisgrupper . 7 dage efter den anden dosis (dag 29) viste neutraliserende GMT'er et stærkt, dosisniveauafhængigt booster-respons. I 60 μ g dosisgruppen,

som kun blev doseret én gang, forblev neutraliserende GMT'er på et lavere niveau, hvilket indikerer, at en booster-dosis er nødvendig for at øge funktionelle antistof-titre.

På dag 43 (21 d efter den anden dosis af BNT162b1) faldt neutraliserende GMT'er (med undtagelse af dosisniveauet på 1 μg). Dag 43 virusneutraliserende GMT'er var 0,7 gange (1 μg) til 3,6 gange (50 μg) af dem for et COVID-19 HCS-panel.

COVID-19 HCS-panelet består af 38 humane COVID-19 HCS-sera fra individer i alderen 18 til 83 år mindst 14 dage efter bekræftet diagnose og på et tidspunkt, hvor individerne var asymptomatiske.



Figur 3: BNT162b1 – Funktionelle 50 % SARS-CoV-2 neutraliserende antistof-titre (VN50) – IMM

VN50-titre med 95 % konfidensintervaller er vist for yngre deltagere (i alderen 18 til 55 år) immuniseret med

1, 10, 30, 50 eller 60 μg BNT162b1. Værdier mindre end detektionsgrænsen (LOD) plottes som 0,5*LOD.

Pilespidser angiver baseline (før-dosis 1, dag 1) og dosis 2 (dag 22). Dosis 2 blev ikke udført i de 60 μg

dosisgruppe. Den stiplede vandrette linje repræsenterer LOD. IMM = Immunogenicitetssæt; VN50 = 50 % SARS-CoV-2

neutraliserende antistof-titre; HCS = humant COVID-19 rekonvalescent serum

For virusneutraliserende antistof-GMT'er for deltagere i alderen 18 til 55 år efter dosering med BNT162b2, se figur 4. Deltagere doseret med

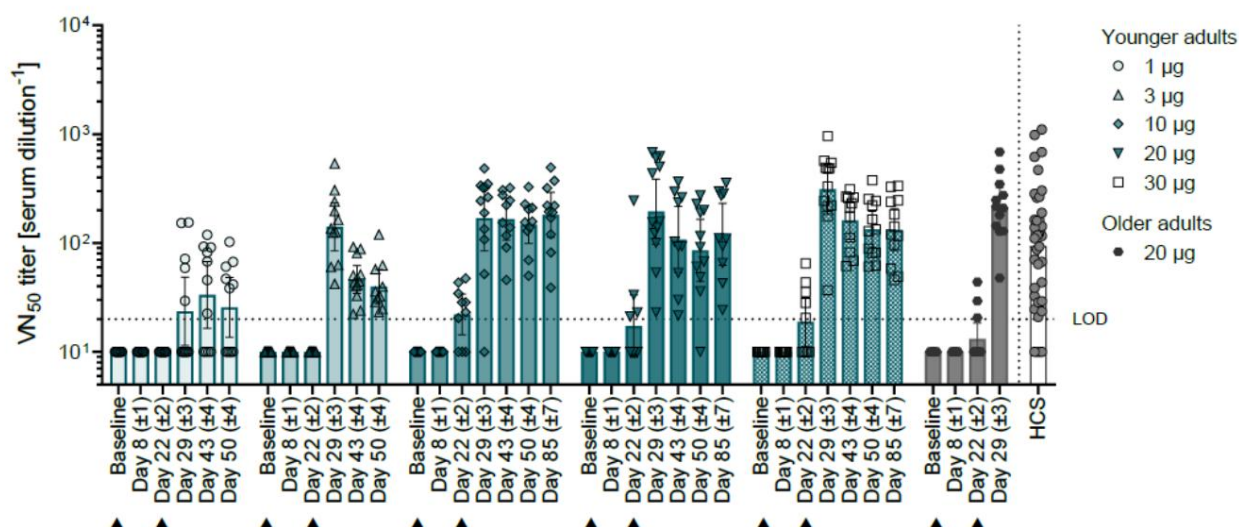
BNT162b2 viste et stærkt IMP-induceret antistofrespons. Virusneutraliserende GMT'er blev påvist 21 dage efter dosis 1 (dag 22) og var steget væsentligt

hos yngre deltagere (i alderen 18 til 55 år) immuniseret med 3 μg BNT162b2 og ældre deltagere (i alderen 56 til 85 år) immuniseret med 20 μg

BNT162b2 med 7 d efter dosis 2 (dag 29). Dag 29 virusneutraliserende GMT'er var sammenlignelige mellem den yngre og ældre voksne i

kohorterne på 20 μg dosisniveau. Den laveste testede dosis på 1 μg BNT162b2 fremkaldte kun et minimalt neutraliserende respons hos deltagere

i alderen 18 til 55 år.



Figur 4: BNT162b2 – Funktionelle 50 % SARS-CoV-2 neutraliserende antistofititre (VN₅₀) – IMM

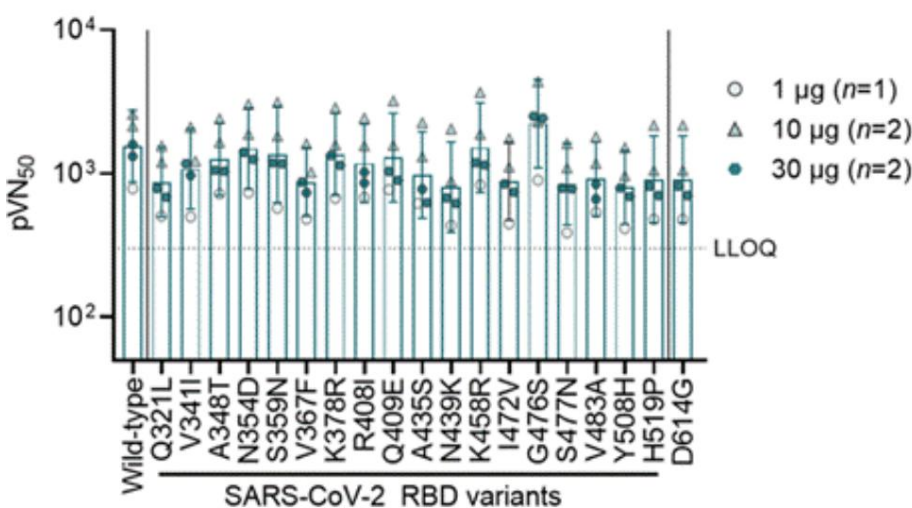
VN₅₀ titre med 95 % konfidensintervaller er vist for yngre voksne (i alderen 18 til 55 år) immuniseret med 1, 3, 10, 20 eller 30 µg BNT162b2 og ældre voksne (i alderen 56 til 85 år) immuniseret med 20 µg BNT162bg. Værdier mindre end detektionsgrænsen (LOD) plottes som 0,5*LOD. Pilespidser angiver baseline (før-dosis 1, dag 1) og dosis 2 (dag 22). Den stiplede vandrette linje repræsenterer LOD.

IMM = Immunogenicitetssæt; VN₅₀ = 50 % SARS-CoV-2 neutraliserende antistofititre; HCS = humant COVID-19 rekonvalescent serum.

Neutralisering af forskellige spidsproteinmutanter

Forskellige pseudovira inklusive RBD-sekvensvarianter er blevet testet i et pseudovirusneutraliseringsassay med sera fra BNT162b1- og BNT162b2-immuniserede deltagere i BNT162-

01 undersøgelse. Effektiv neutralisering af spikeproteinmutanter blev observeret med sera fra BNT162b1- og BNT162b2-immuniserede deltagere, hvilket demonstrerede neutraliseringsbredden af vaccinefremkaldte polyklonale antistoffer.



BNT162b2-inducerede virusneutraliseringstitre med pseudovirus 50 % neutralisationstitre (pVN₅₀) på tværs af et pseudoviruspanel med 19 SARS-CoV-2 spike proteinvarianter inklusive 18 RBD mutanter og den dominerende spike protein variant D614G. LLOQ = Lavere kvantificeringsniveau (ved 300). Data vist som gruppe (i alt n=5) GMT med 95 % CI.

Cellemedieret immunitet (CMI)

CMI blev målt i form af IFN γ -producerende CD4+ og CD8+ T-celler med ELISpot. Begge vaccinekandidater fremkaldte klare responser (baseline versus post-dosis 2). Yderligere karakterisering blev bestemt under anvendelse af intracellulær cytokinfarvning for Th1-cytokiner (IFN γ , IL-2) og Th2-cytokiner (IL-4). Begge vaccinekandidater stimulerede overvejende Th1-reaktioner, både i CD4- og CD8-T-celler.

Undersøgelse C4591001

Metoder

De statistiske analyser af immunogenicitetsdata fra undersøgelse C4591001 var baseret på de evaluerbare immunogenicitetspopulationer og alle-tilgængelige immunogenicitetspopulationer. Fase 1- og fase 2-data blev rapporteret som følgende for SARS-CoV-2 serumneutraliserende titere og SARS-CoV-2 S1-bindende og RBD-bindende IgG-koncentrationer:

- geometriske middeltitre/koncentrationer (GMT'er/GMC'er)
- geometrisk middelfoldsstigning (GMFR)
- geometrisk middelforhold (GMR) (kun for fase 1)
- andele af deltagere med ≥ 4 gange stigning (kun for fase 1)
- antistoftitre/-niveauer ved definerede tærskler (kun for fase 2)

For immunogenicitetsresultater af SARS-CoV-2 serumneutraliserende titere og S1- eller RBD-bindende IgG-koncentrationer blev GMT'er eller GMC'er beregnet med associerede 95% CI'er.

GMFR blev beregnet ved at eksponentisere middelværdien af forskellen mellem logaritmetransformerede analyseresultater: (senere tidspunkt) – (tidligere tidspunkt) med tosidede CI'er. GMR blev beregnet som gennemsnittet af forskellen mellem logaritmetransformerede assayresultater: (SARS-CoV-2 serumneutraliserende titere) – (SARS-CoV-2 anti-S bindende antistof) for hver deltager, hvorefter gennemsnittet eksponeres med to sidet CI'er.

Resultater

Undersøgelsen havde til formål at evaluere 2 SARS-CoV-2 RNA-vaccinekandidater, som en 2-dosis (adskilt af 21 dage) tidsplan, ved forskellige dosisniveauer (BNT162b1: 10, 20, 30 og 100 μ g, BNT162b2: 10, 20 og 30 μ g) og i forskellige aldersgrupper (18-55 år; 65-85 år), for at vælge en vaccine og dosisniveau til yderligere test i fase 2/3. Skæringsdato: 24-aug-2020 (1 måned efter dosis 2 = D52).

Immunogenicitetsresultater er tilgængelige for begge voksne aldersgrupper op til 1 måned efter dosis 2 for BNT162b1- og BNT162b2-vaccinekandidaterne ved 10- μ g, 20- μ g og 30- μ g dosisniveauer og op til 7 uger efter dosis 1 af BNT162b1 ved 100- μ g dosisniveau (kun yngre aldersgruppe).

Resultaterne for de 7 dage efter dosis 1 tidspunkt er kun analyseret og præsenteret i den yngre aldersgruppe (18 til 55 år) for 10 μ g og 30 μ g BNT162b1.

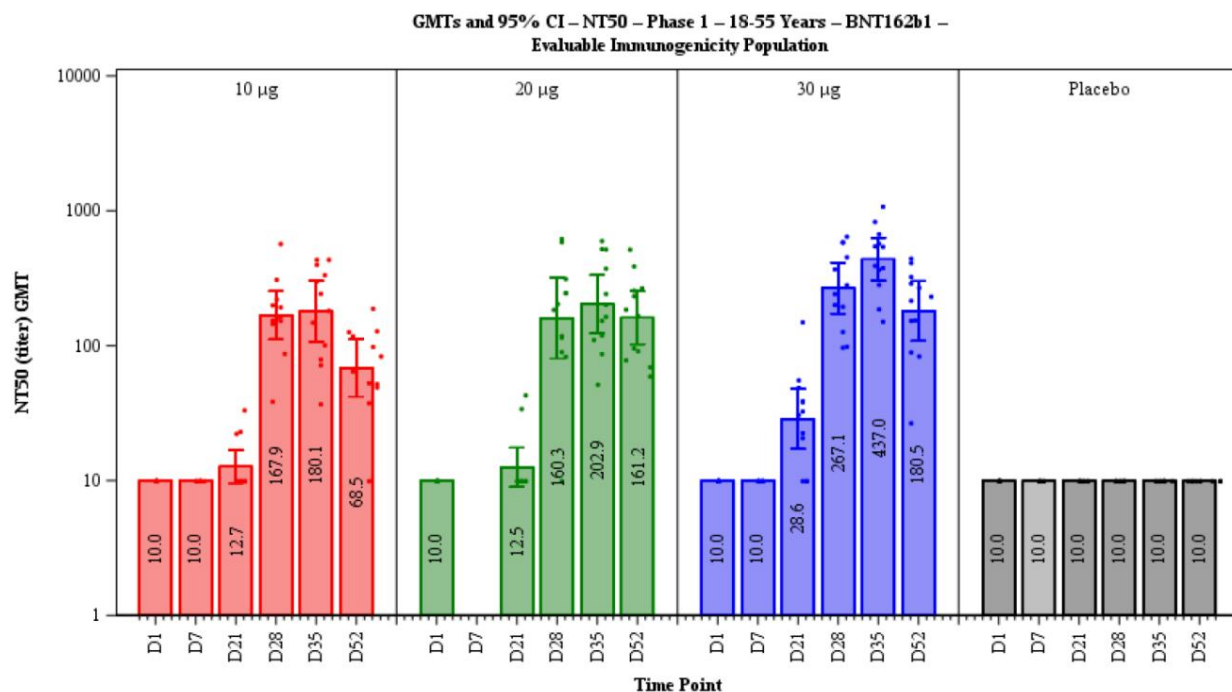
Immunogenicitet resultater SARS-CoV-2 neutraliserende titere

BNT162b1

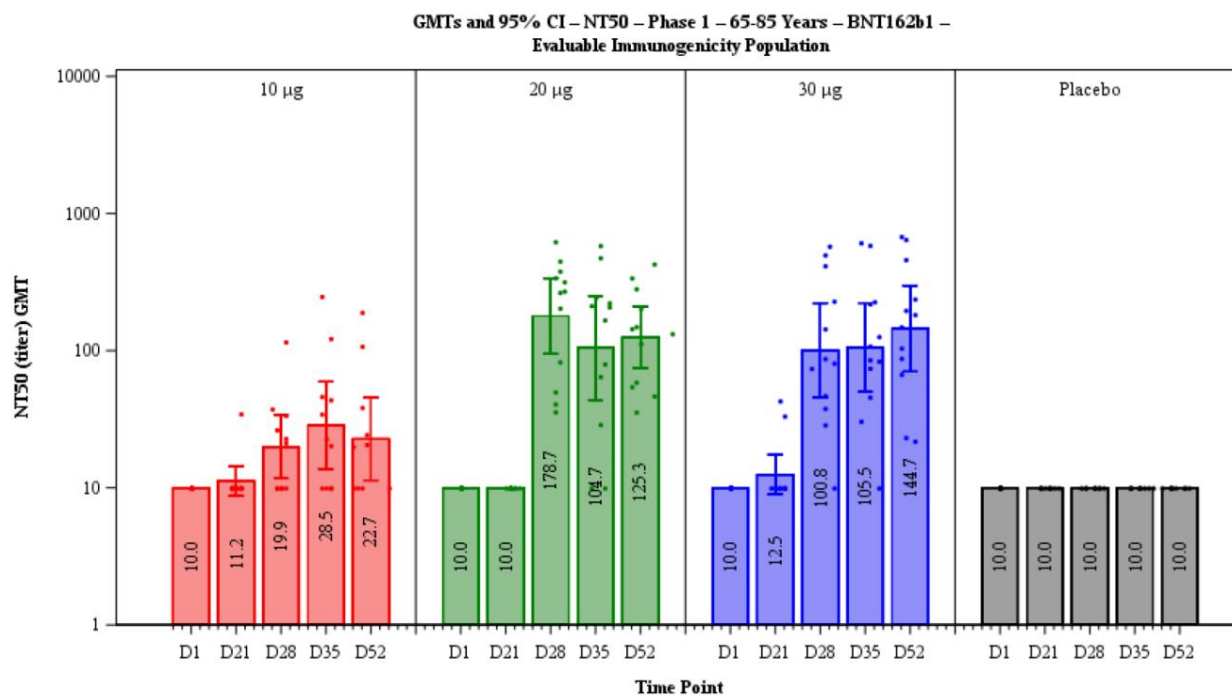
I den yngre aldersgruppe steg SARS-CoV-2 50 % neutraliserende GMT beskedent på dag 21 efter dosis 1 og var væsentligt øget 7 dage efter dosis 2 (dag 28) af BNT162b1 (figur 5).

Generelt blev lignende tendenser observeret i den ældre aldersgruppe, med højere GMT'er observeret i 20- μ g og 30- μ g dosisgrupperne af BNT162b1 sammenlignet med 10- μ g dosisgruppen (figur 6). I den ældre alder

gruppe var de SARS-CoV-2 50 % neutraliserende GMT'er generelt lavere end GMT'erne hos de yngre aldersgruppe.



Figur 5. Geometriske middeltiters og 95 % CI: SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 - Fase 1, 2 doser, 21 dages mellemrum - 18-55 år - BNT162b1 - Evaluerbar immunogenicitetspopulation

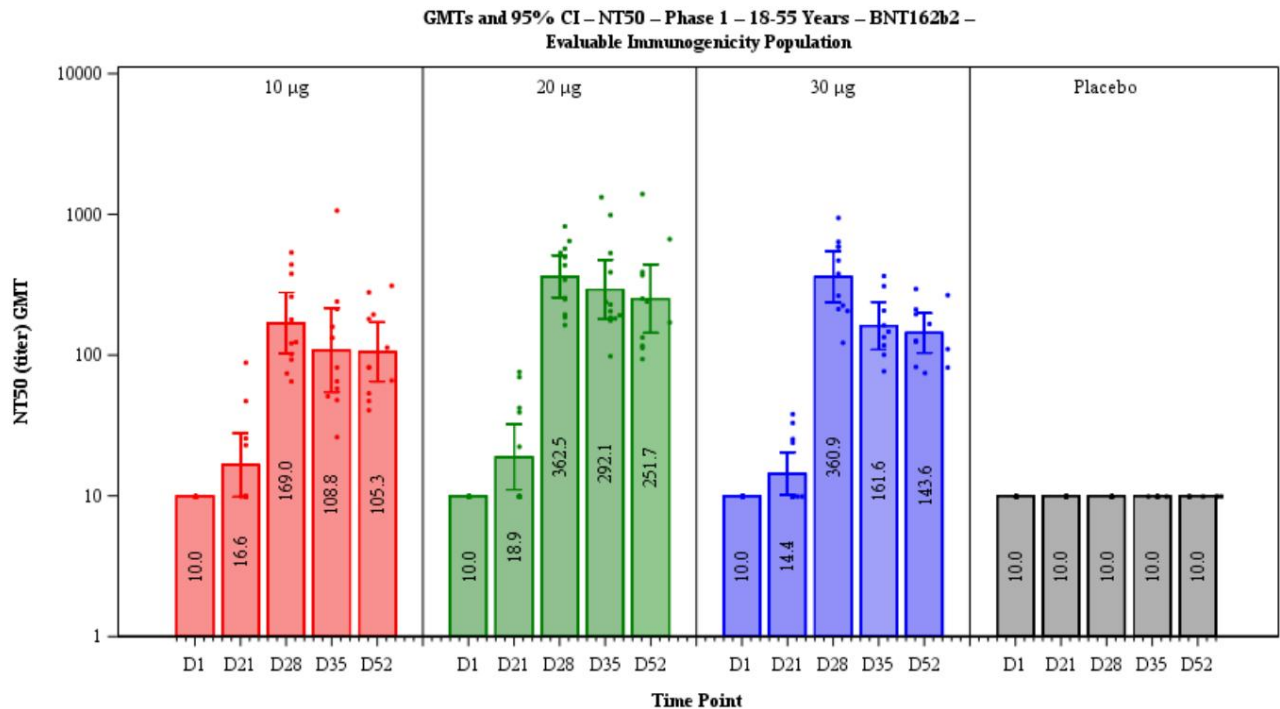


Figur 6. Geometriske middeltiters og 95 % CI: SARS-CoV-2-neutraliseringsassay - NT50 - Fase 1, 2 doser, 21 dages mellemrum - 65-85 år - BNT162b1 - Evaluerbar immunogenicitetspopulation

BNT162b2

I den yngre aldersgruppe steg SARS-CoV-2 50 % neutraliserende GMT'er på dag 21 efter dosis 1 og var væsentligt øget 7 dage efter dosis 2 (dag 28) af BNT162b2 (figur 7).

Lignende tendenser blev generelt observeret i den ældre aldersgruppe, med højere GMT'er observeret i 30-årig dosigrupperne sammenlignet med 20-årig og 10-årig dosigrupperne (figur 8). I den ældre aldersgruppe var SARS CoV-2 50 % neutraliserende GMT'er generelt lavere end GMT'erne i den yngre aldersgruppe.



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

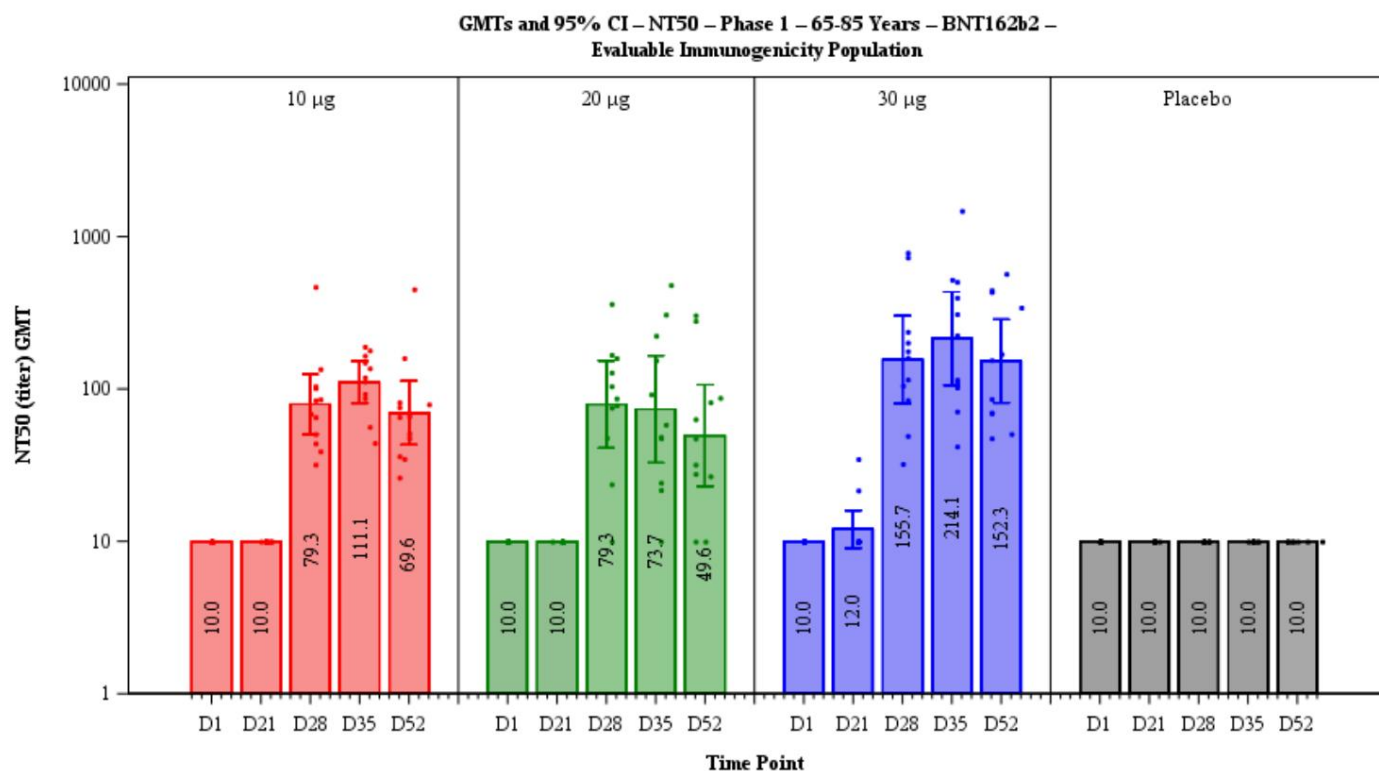
Note: Dots present individual antibody levels.

Note: Number within each bar denotes geometric mean.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)

(Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: /nda3/C4591001_IA_P1_Serology/adva_f002_sars_50_18_b2_p1

Figur 7. Geometriske middeltiters og 95 % CI: SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse - NT50 - Fase 1, 2 doser, 21 dages mellemrum - 18-55 år - BNT162b2 - Evaluerbar immunogenitetspopulation



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Dots present individual antibody levels.

Note: Number within each bar denotes geometric mean.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)

(Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: /nda3/C4591001_IA_P1_Serology/adva_f002_sars_50_65_b2_p1

Figur 8. Geometriske middeltitre og 95 % CI: SARS-CoV-2-neutraliseringsassay - NT50 - Fase 1, 2 doser, 21 dages mellemrum - 65-85 år - BNT162b2 - Evaluerbar immunogenitetspopulation

2.4.4. Diskussion om klinisk farmakologi

Valget og dosis af vaccinekandidat var baseret på resultaterne af to kliniske fase I undersøgelser.

Immunrespons og sikkerhed af de to kandidater blev undersøgt i begge undersøgelser. Immunresponsene med hensyn til neutraliserende antistofresponser viste klart, at to doser resulterede i øgede geometriske middeltitre (GMT'er) sammenlignet med responser efter kun den første dosis. I mangel af en serologisk beskyttelseskorrrelat understøttede disse data således, at to doser ville være nødvendige hos voksne. Responserne var numerisk højere i grupper med højere dosis sammenlignet med lavere doser, men

afveg ikke væsentligt mellem 10 ug og 30 ug. De neutraliserende antistofresponser mellem de to vaccinekandidater anses for at være ens, selvom der ikke blev foretaget nogen formel sammenligning. Responserne på vaccinerne var højere sammenlignet med en pulje af humane rekonvalescentsera i undersøgelse BNT162-001. I begge undersøgelser var forsøgspersoner på 55 år og ældre inkluderet såvel som yngre voksne. Svarene hos ældre var lavere sammenlignet med yngre voksne, men forskellen er sandsynligvis uden klinisk relevans, også taget den forsinkede top i betragtning.

For BNT162b1 og BNT162b2 var S1- og RBD-bindende IgG-kinetikken sammenlignelig med kinetikken af neutraliserende antistoffer, med lavere IgG-koncentrationer i ældre aldersgruppe end i yngre aldersgruppe.

Yderligere evaluering af antistofpersistens er i gang. Neutraliserende antistoftitre vil blive fulgt indtil slutningen af 162 dage efter dosis 2 for undersøgelse BNT162-01 og op til 2 år for undersøgelse C459001. Den endelige undersøgelsesrapport fra undersøgelse C4591001 anmodes om at blive indsendt så snart den foreligger (specifik forpligtelse).

Immunresponser induceret af vaccinen mod nye cirkulerende stammer af SARS-CoV-2 vil også blive undersøgt. Effektivitetsundersøgelser inkluderet i RMP vil være vigtige for at forstå vaccins ydeevne i tilfælde af fx muterende varianter.

Effektiv neutralisering af spikeproteinmutanter inklusive RBD-sekvensvarianter blev observeret med sera fra vaccine-immuniseret undersøgelse BNT162-01 deltagere, hvilket demonstrerer neutraliseringsbredden af vaccine-fremkaldte polyklonale antistoffer. Dette kan være vigtigt at overveje, når man står over for nye varianter med mutationer i spidsproteinerne, fx den britiske variant, da vaccinen muligvis stadig kan give tilstrækkelig krydsneutralisering.

Yderligere karakterisering af immunresponser blev inkluderet i undersøgelse BNT162-001. Cellulære immunresponser blev påvist i form af IFN γ -producerende CD4 og CD8 T-celler. Derudover blev der vist et klart Th1-polariseret respons, dvs. IFN γ /IL-2 ICS og begrænset IL-4 ICS, hvilket er betryggende i forhold til mangel på VAED. For 30 μ g dosis-kohorten vaccineret med BNT162b2, viste CD4- og CD8-cytokinresponser den samme intensitet hos voksne og ældre voksne, hvorimod for 30 μ g-dosis-kohorten vaccineret med BNT162b1, var RBD-specifikke IL-2-producerende CD4+ og CD8+ T-celler reducerede i ældre voksne.

2.4.5. Konklusioner om klinisk farmakologi

De samlede immunresponsdata understøtter valget af vaccinekandidat, BNT162b2, og valget af et 2-dosis skema på 30 μ g. Den endelige undersøgelsesrapport fra undersøgelse C4591001 anmodes om at blive indsendt så snart den er tilgængelig (specifik forpligtelse), inklusive data om persistens af immunresponser.

2.5. Klinisk effekt

2.5.1. Dosis respons undersøgelse

Se afsnit 2.4.3.

2.5.2. Hovedundersøgelse

Studiets titel

Undersøgelse C4591001: En fase 1/2/3, placebokontrolleret, randomiseret, observatørblind, dosisfindende undersøgelse for at evaluere sikkerheden, tolerabiliteten, immunogeniciteten og effektiviteten af SARS-COV-2 RNA-vaccine Kandidater mod COVID-19 hos raske individer

Metoder

Studiedeltagere

Vigtigste inklusionskriterier:

- Mandlige eller kvindelige deltagere mellem 18 og 55 år inklusive, og 65 og 85 år år, inklusive (fase 1), eller ≥ 12 år (fase 2/3) ved randomisering.
- Raske deltagere med allerede eksisterende stabil sygdom, defineret som sygdom, der ikke er påkrævet signifikant ændring i terapi eller hospitalsindlæggelse for forværring af sygdom i løbet af de 6 uger

før tilmelding, kunne indgå. Potentielle deltagere med kronisk stabil HIV-, HCV- eller HBV-infektion kan overvejes til inklusion, hvis de opfylder kriterierne specificeret i protokollen.

- Kun fase 2/3: Deltagere, der efter investigators vurdering havde højere risiko for erhvervelse af COVID-19 (herunder, men ikke begrænset til, brug af massetransport, relevant demografi og essentielle medarbejdere i frontlinjen).
- I stand til at give personligt underskrevet informeret samtykke/have forældre/værge i stand til give underskrevet informeret samtykke

Ekskluderingskriterier:

- Anden medicinsk eller psykiatrisk tilstand, herunder nylige eller aktive selvmordstanker/-adfærd eller laboratorieabnormalitet, der øgede risikoen for deltagelse i undersøgelsen eller, efter investigatorens vurdering, gjorde deltageren upassende til undersøgelsen.
- Anamnese med alvorlige bivirkninger forbundet med en vaccine og/eller alvorlig allergisk reaktion på en hvilken som helst komponent i undersøgelsesinterventionen.
- Modtagelse af medicin beregnet til at forebygge COVID-19.
- Tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose af COVID-19.
- Immunkompromitterede personer med kendt eller formodet immundefekt, som bestemt ved anamnese og/eller laboratorie-/fysisk undersøgelse.
- Blødningsdiatese eller tilstand forbundet med langvarig blødning, der efter vurderingen af undersøgeren, kontraindicere intramuskulær injektion.
- Kvinder, der er gravide eller ammer.
- Tidligere vaccination med enhver coronavirus-vaccine.
- Personer, der modtog behandling med immunsuppressiv terapi, herunder cytostatisk midler eller systemiske kortikosteroider, f.eks. mod cancer eller en autoimmun sygdom, eller planlagt modtagelse gennem hele undersøgelsen. Hvis systemiske kortikosteroider blev indgivet kortvarigt (<14 dage) til behandling af en akut sygdom, skulle deltagerne ikke have været optaget i undersøgelsen, før kortikosteroidbehandling var blevet afbrudt i mindst 28 dage før indgivelse af undersøgelsesintervention. Inhalerede/nebuliserede, intraartikulære, intrabursale eller topiske (hud eller øjne) kortikosteroider var tilladt.
- Modtagelse af blod/plasmaprodukter eller immunglobulin, fra 60 dage før undersøgelsesintervention administration eller planlagt modtagelse under hele studiet.
- Deltagelse i andre undersøgelser, der involverer undersøgelsesintervention inden for 28 dage før studiestart og/eller under studiedeltagelse
- Tidligere deltagelse i andre undersøgelser, der involverede undersøgelsesintervention indeholdende lipid nanopartikler.

Behandlinger

Vaccinkandidaten udvalgt til fase 2/3-evaluering var BNT162b2 i en dosis på 30 µg. I fase 2/3 blev deltagerne randomiseret 1:1 til at modtage vaccine eller placebo, normalt saltvand (0,9 % natriumchloridopløsning til injektion). Injektionen var intramuskulær for både vaccine og placebo.

Tilgængelige sikkerheds-, virknings- og immunogenicitetsdata vedrører vaccine fremstillet i overensstemmelse med fremstillingsprocessen, der anvendes til batches af kliniske forsøg.

Omfanget af BNT162b2-produktionen er blevet øget for at understøtte fremtidig levering. BNT162b2 genereret ved hjælp af fremstillingsprocessen, der understøtter et øget udbud (kommerciel proces), vil blive administreret til ca. 250 deltagere i alderen 16 til 55 år pr. parti i undersøgelsen. Data forventes i februar 2021. Se afsnittet Kvalitet vedrørende sammenlignelighed af kliniske lots og kommercielle grunde.

Mål

Resultaterne af de primære effektivitetsmål blev inkluderet i den kliniske undersøgelsesrapport, der blev indsendt i denne ansøgning. Resultaterne af de sekundære mål forventes i løbet af 2021.

Primære effektivitetsmål

- At evaluere effektiviteten af profylaktisk BNT162b2 mod bekræftet COVID-19, der forekommer fra 7 dage efter anden dosis hos deltagere uden tegn på infektion før vaccination
- At evaluere effektiviteten af profylaktisk BNT162b2 mod bekræftet COVID-19, der forekommer fra 7 dage efter anden dosis hos deltagere med og uden tegn på infektion før vaccination

Primære sikkerhedsmål

- At definere sikkerhedsprofilen for profylaktisk BNT162b2 i de første 360 randomiserede deltagere (Fase 2)
- At definere sikkerhedsprofilen for profylaktisk BNT162b2 i alle deltagere randomiseret i fase 2/3
- At definere sikkerhedsprofilen for profylaktisk BNT162b2 hos deltagere i alderen 12 til 15 år i Fase 3

Sekundære effektivitetsmål

- At evaluere effektiviteten af profylaktisk BNT162b2 mod bekræftet COVID-19, der forekommer fra 14 dage efter den anden dosis hos deltagere uden tegn på infektion før vaccination
- At evaluere effektiviteten af profylaktisk BNT162b2 mod bekræftet COVID-19, der forekommer fra 14 dage efter den anden dosis hos deltagere med og uden tegn på infektion før vaccination
- At evaluere effektiviteten af profylaktisk BNT162b2 mod bekræftet alvorlig COVID-19 forekommer fra 7 dage og fra 14 dage efter den anden dosis hos deltagere uden bevis infektion før vaccination
- At evaluere effektiviteten af profylaktisk BNT162b2 mod bekræftet alvorlig COVID-19 forekommer fra 7 dage og fra 14 dage efter anden dosis hos deltagere med og uden tegn på infektion før vaccination
- At beskrive effektiviteten af profylaktisk BNT162b2 mod bekræftet COVID-19 (iht. de CDC-definerede symptomer), der forekommer fra 7 dage og fra 14 dage efter den anden dosis hos deltagere uden tegn på infektion før vaccination

- At beskrive effektiviteten af profylaktisk BNT162b2 mod bekræftet COVID-19 (iht. de CDC-definerede symptomer), der forekommer fra 7 dage og fra 14 dage efter den anden dosis hos deltagere med og uden tegn på infektion før vaccination.

Sekundære immunogenicitetsmål

- At demonstrere noninferioriteten af immunresponsen på profylaktisk BNT162b2 i deltagere i alderen 12 til 15 år sammenlignet med deltagere i alderen 16 til 25 år (data ikke inkluderet i denne rapport)

Udforskende mål

- At evaluere immunresponsen over tid på profylaktisk BNT162b2 og persistens af immunrespons hos deltagere med og uden serologisk eller virologisk bevis for SARS-CoV-2 infektion før vaccination
- At evaluere immunresponsen (ikke-S) på SARS-CoV-2 hos deltagere med og uden bekræftede COVID-19 under undersøgelsen
- At beskrive de serologiske reaktioner på BNT-vaccinekandidaten i tilfælde af:
 - Bekræftet COVID-19
 - Bekræftet alvorlig COVID-19
 - SARS-CoV-2-infektion uden bekræftet COVID-19
- At beskrive sikkerheden, immunogeniciteten og effektiviteten af profylaktisk BNT162b2 hos individer med bekræftet stabil HIV-sygdom
- At beskrive sikkerheden og immunogeniciteten af profylaktisk BNT162b2 hos personer i alderen 16 til 55 år vaccineret med undersøgelsesintervention produceret af to forskellige fremstillingsprocesser (se under Behandling).

Udfald/endepunkter

Immunogenicitet

Se afsnittet om farmakodynamik for beskrivelse af immunologiske metoder anvendt i fase 1 og 2 af denne undersøgelse. De samme metoder anvendes også i fase 3, men resultaterne foreligger endnu ikke.

Primære effekt-endepunkter

Første primære endepunkt: COVID-19-incidens pr. 1000 personår med opfølgning hos deltagere uden serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregimen – tilfælde bekræftet ≥ 7 dage efter dosis 2.

Andet primært endepunkt: COVID-19-incidens pr. 1000 personår med opfølgning hos deltagere med og uden tegn på tidligere SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregimen – tilfælde bekræftet ≥ 14 dage efter dosis 2.

Sekundære effektmål

COVID-19 bekræftet mindst 14 dage efter dosis 2: COVID-19 forekomst pr. 1000 personår med opfølgning hos deltagere enten (1) uden eller (2) med og uden serologiske eller virologiske beviser for tidligere SARS-CoV-2 infektion før og under vaccination – tilfælde bekræftet ≥ 14 dage efter dosis 2.

Alvorlig COVID-19: forekomst pr. 1000 personår af opfølgning hos deltagere enten (1) uden eller (2) med og uden tegn på tidligere SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregimen – tilfælde bekræftet enten (1) 7 dage efter dosis 2 eller (2) 14 dage efter dosis 2.

COVID-19-tilfældedefinitioner

Deltagere, der udviklede potentielle COVID-19-symptomer, skulle kontakte webstedet med det samme og, hvis det blev bekræftet, deltage i et personligt eller telesundhedsbesøg så hurtigt som muligt (inden for 3 dage efter symptomdebut og senest 4 dage efter symptomopløsning). Ved besøget (eller før besøget, hvis der blev brugt en selvpodning), skulle efterforskerne indsamle kliniske oplysninger og resultater fra lokale standard-of-care-tests, der var tilstrækkelige til at bekræfte en COVID-19-diagnose. Efterforskerne skulle anskaffe en næsepodning (midt-turbinat) til test på et centralt laboratorium ved hjælp af en valideret omvendt transkription –

polymerase kædereaktion (RT-PCR) test (Cepheid; FDA godkendt under EUA) for at påvise SARS-CoV-2.

Hvis evalueringen blev foretaget af telehealth, skulle deltageren selv afhente en næsepodning og sende den til vurdering på centrallaboratoriet. Et resultat af lokal nukleinsyreamplifikationstest (NAAT) var kun acceptabelt, hvis det opfyldte protokolspecifikke kriterier, og hvis et centralt laboratorieresultat ikke var tilgængeligt.

To definitioner af SARS-CoV-2-relaterede tilfælde og SARS-CoV-2-relaterede alvorlige tilfælde vil blive overvejet (for begge vil startdatoen for tilfældet være den dato, hvor symptomerne først blev oplevet af deltageren; hvis nye symptomer indberettes inden for 4 dage efter ophør af alle tidligere symptomer, de vil blive betragtet som en del af en enkelt sygdom):

Bekræftet COVID-19 (defineret til FDA-vejledning): tilstedeværelse af mindst 1 af følgende symptomer og SARS-CoV-2 NAAT-positiv under eller inden for 4 dage før eller efter den symptomatiske periode, enten på centrallaboratoriet eller på et lokalt forsøgssted (ved hjælp af en acceptabel test):

- Feber;
- Ny eller øget hoste;
- Ny eller øget åndenød;
- Kuldegysninger;
- Nye eller øgede muskelsmerter;
- Nyt tab af smag eller lugt;
- Ondt i halsen;
- Diarré;
- Opkastning.

Den anden definition, som kan blive opdateret, efterhånden som der læres mere om COVID-19, vil omfatte følgende yderligere symptomer defineret af CDC:

- Træthed;
- Hovedpine;
- Tilstoppet næse eller løbende næse;
- Kvalme.

Bekræftet alvorlig COVID-19: bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn i hvile, der indikerer alvorlig systemisk sygdom (RR ≥ 30 vejrtrækninger i minuttet, HR ≥ 125 slag i minuttet, SpO₂ ≤ 93 % på rumluft ved havoverfladen eller PaO₂/FIO₂ < 300 mm Hg);

- Åndedrætssvigt (defineret som behov for ilt med høj flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ECMO);
- Bevis på shock (SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg, eller kræver vasopressorer);
- Betydelig akut nyre-, lever- eller neurologisk dysfunktion;
- Indlæggelse på intensivafdeling;
- Død.

Derudover blev tegn på tidligere infektion bestemt ved virologisk test via NAAT på mid-turbinate podning og serologisk test for IgG til SARS-CoV-2 N-antigenet. En serologisk definition vil blive brugt for deltagere uden klinisk præsentation af COVID-19:

- Bekræftet serokonvertering til SARS-CoV-2 uden bekræftet COVID-19: positivt N-bindende antistof resulterer i en deltager med et tidligere negativt N-bindende antistof resultat.

Derudover blev tidligere infektion med SARS-CoV-2 også vurderet ved dosis 2 (NAAT) og evalueres i op til 24 måneder.

Formålet er at vurdere persistens af effekt, udforske effekt mod asymptomatiske SARS-CoV-2-infektioner og sikre sikkerheden hos både seronegative og seropositive deltagere.

Prøvestørrelse

For fase 2/3, med antagelser om en sand VE på 60 % efter den anden dosis af forsøgsprodukt, vil i alt ca. 164 første bekræftede COVID-19 sygdomstilfælde give 90 % mulighed for at konkludere sand VE >30 % med høj sandsynlighed, hvilket muliggør tidlig stop for effekt ved IA. Dette ville blive opnået med 17.600 evaluerbare deltagere pr. gruppe eller 21.999 vaccinemodtagere randomiseret i et 1:1-forhold med placebo, til en samlet stikprøvestørrelse på 43.998, baseret på antagelsen om en 1,3 % sygdomsrate om året i placebogruppen, optjening af 164 første primære endepunktstilfælde inden for 6 måneder, og 20 % af deltagerne var ikke-evaluerbare eller havde serologiske beviser for tidligere infektion med SARS-CoV-2, hvilket potentielt gør dem immune over for yderligere infektion. Afhængigt af udviklingen af pandemien er det muligt, at COVID-19-angrebsraten kan være meget højere, i hvilket tilfælde optjening forventes at være hurtigere, hvilket gør det muligt at evaluere undersøgelsens primære endepunkt meget

før.

Randomisering og blinding (maskering)

Tildeling af deltagere til vaccinegrupper blev udført ved brug af et IRT-system (IWR).

Deltagerne blev randomiseret 1:1 til aktiv vaccine eller placebo.

Forsøget omfattede deltagere ≥12 år, stratificeret som følger: 12 til 15, 16 til 55 år eller >56 flere år. Det var meningen, at minimum 40% af deltagerne skulle tilmeldes i >56-året stratum.

Undersøgelsespersonalet, der modtog, opbevarede, dispenserede, forberedte og administrerede undersøgelsesinterventionerne, var afblindede. Alt andet personale på undersøgelsesstedet og stedet, inklusive investigator, investigatorpersonale og deltagere, blev blindet over for undersøgelsesinterventionsopgaver.

Undtagelser fra blinding for fx DMC-aktiviteter blev beskrevet og fundet acceptable.

Effektivitetsanalysemetoder

Under fase 2/3 blev interimanalyser forudspecificeret i protokollen, der skulle udføres efter optjening af mindst 62, 92 og 120 evaluerbare COVID-19-tilfælde, hvor overvældende effekt kunne erklæres, hvis det primære endepunkt blev opfyldt med et posteriori resultat. sandsynlighed for, at den sande VE er >30% (dvs. $\Pr[VE > 30\% | \text{data}] > 99,5\%$ ved en foreløbig analyse eller >98,6% ved den endelige analyse).

Succesgrænsen for hver interimanalyse blev kalibreret for at beskytte den samlede type I-fejl på 2,5 %. Futiliteten blev også vurderet, og undersøgelsen kunne stoppes på grund af manglende fordel, hvis den forudsagte sandsynlighed for at påvise vaccineeffektivitet ved den endelige analyse var <5 % ved nogen af de første 2 planlagte interimanalyser. Effektivitets- og nytteledsgrænser blev anvendt på en ikke-bindende måde. Beregningen af posterior sandsynlighed og det troværdige interval blev justeret for overvågningstid. Til undergruppeanalyser af det primære effektmål blev et 2-sidet 95 % konfidensinterval (CI) beregnet. VE er defineret som $100\% \times (1 - IRR)$, hvor sygdomsraten (IRR) beregnes som forholdet mellem første bekræftede COVID-19 sygdomsrate i vaccinegruppen og den tilsvarende sygdomsrate i placebogruppen. VE påvises, hvis der er overbevisende bevis (dvs. posterior sandsynlighed større end 99,5 % ved en foreløbig analyse eller større end 98,6 % ved den endelige analyse), at den sande VE for BNT162b2 er >30 % ved brug af en beta-binomial model, hvor VE repræsenterer effektivitet for profylaktisk BNT162b2 mod bekræftet COVID-19 hos deltagere uden bevis for tidligere SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregimet. Deltagere med positive eller ukendte NAAT-resultater ved ethvert sygdomsbesøg før 7 dage efter dosis 2 blev ikke inkluderet i evalueringen for VE. Tilfældene blev talt fra 7 dage efter dosis 2.

Den midlertidige analyse blev kun udført for det første primære effektmål. Andre effektivitetsdata, der blev analyseret til den foreløbige analyse, blev opsummeret med beskrivende opsummerende statistik, herunder COVID-19-tilfældeoptællinger i BNT162b2- og placebogrupe på basis af:

- tegn på tidligere SARS-CoV-2-infektion ved baseline pr. NAAT- eller N-antigenbindingsassay
- undergruppestatus (dvs. alder, køn, race, etnicitet baseline SARS-CoV-2-status)
- COVID-19 tilfælde opfylder protokolkriterier som alvorlige efter første og anden dosis.

Overvældende effektivitetskriterier blev opfyldt ved den første interimanalyse, så yderligere formelle interimanalyser ville ikke blive udført. Den endelige analyse af alle protokolspecificerede primære og sekundære effekt-endepunkter var forudspecificeret i protokollen, der skal udføres efter optjening af det endelige antal COVID-19-tilfælde (mindst 164 tilfælde). Undergruppeanalyser af VE blev udført for de primære endepunkter og sekundære endepunkter for alvorlige COVID-19 tilfælde. Yderligere post hoc analyser af undergrupper defineret ved comorbiditetsrisikovurdering blev udført. Sekundær effektivitet blev analyseret

på samme måde som primær effekt (afsnit 2.5.4.1.2.2), ved at bruge casedefinitionerne for svær COVID-19 og CDC kriterier for COVID-19

Statistiske metoder

Estimanderne til at evaluere effektivitetsmålene var baseret på evaluerbare populationer for effektivitet.

Disse estimater estimerer vaccineeffekten i den hypotetiske indstilling, hvor deltagerne følger undersøgelsesplanerne og protokolkravene som anvist. Derudover blev VE også analyseret af alle tilgængelige effektpopulationer.

Den evaluerbare effektpopulation inkluderede alle kvalificerede randomiserede deltagere, som modtog alle vaccinationer som randomiseret, med dosis 2 modtaget inden for det foruddefinerede vindue (19-42 dage efter dosis 1), og som ikke havde andre vigtige protokolafvigelser som bestemt af kliniker d. eller før 7 dage efter dosis 2. Dette var den primære analysepopulation for alle effektivitetsanalyser. Yderligere analyser baseret på de alle tilgængelige effektpopulationer, inklusive alle randomiserede deltagere, der fuldførte henholdsvis 1 og 2 vaccinationsdoser, blev også udført.

De to primære endepunkter blev testet hierarkisk. Nogle sekundære effektmål blev evalueret sekventielt i en forudbestemt rækkefølge, efter at de primære effektmål var opfyldt. Manglende data blev ikke imputeret til de primære eller sekundære analyser. Sensitivitetsanalyse af manglende laboratoriedata blev udført for det primære endepunkt med MNAR-antagelse.

VE blev estimeret som følger: $100 \times (1 - \text{IRR})$, hvor IRR er det beregnede forhold mellem bekræftet COVID 19 sygdom pr. 1000 personårs opfølgning i den aktive vaccinegruppe og den tilsvarende sygdomsrate i placebogruppen fra 7 dage efter den anden dosis.

En Bayesiansk tilgang blev brugt til de primære og sekundære endepunkter. En beta prior, beta (0,700102, 1), blev brugt til $\hat{y} = (1 - \text{VE}) / (2 - \text{VE})$. Prioren var centreret ved $\hat{y} = 0,4118$ (VE=30%). 95 %-intervallet for $\hat{y}$ er (0,005, 0,964), og det tilsvarende tidligere 95 %-interval for VE er (-26,2, 0,995). Den Bayesianske tilgang blev ikke brugt til punktestimatet for VE. Ved den endelige analyse skulle effektiviteten erklæres, hvis den posteriore sandsynlighed for VE større end eller lig med 30 % (" p ") > 98,60 %.

I løbet af fase 2/3 var 4 interimanalyser (IA'er) planlagt til at blive udført af et ublindt statistisk hold efter opsamling af mindst 32, 62, 92 og 120 tilfælde. Den endelige analyse skulle udføres, når 164 tilfælde blev observeret. Der blev dog kun udført én foreløbig analyse af 94 tilfælde. Den endelige analyse blev udført med 170 tilfælde. På tidspunktet for konsekvensanalysen var futilitet og VE med hensyn til det første primære endepunkt planlagt til at blive vurderet. Den IA, der blev udført, var vellykket, ligesom den endelige analyse, og resultaterne var i overensstemmelse med IA.

Succesgrænsen for hver interimanalyse skulle kalibreres for at beskytte den samlede type I-fejl på 2,5 %. Risikoen for fejlagtigt at konkludere, at VE er over 30 % (type I fejlprocenten) med den foreslåede Bayesianske model og over de interimanalyser og den endelige analyse under antagelse af 30 % vaccineeffektivitet er 0,021 (ensidig). Derfor kontrolleres type I fejlraten for det primære endepunkt.

Selvom der kun blev udført én foreløbig analyse, blev den overordnede type I-fejl (samlet sandsynlighed for succes, når sand VE=30%) kontrolleret til 0,025 med den oprindeligt foreslåede succes/forgævesgrænser.

Selvom Bayesiansk analyse normalt ikke accepteres som bekræftende bevis i pivotale forsøg, gør størrelsen af effekten i denne undersøgelse denne bekymring overflødig. Derfor er konklusionerne af slutninger anses for robuste.

Resultater

Disponering af alle randomiserede emner – ~38000 emner til fase 2/3-analyse

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18904) n ^b (%)	Placebo (N ^a =18892) n ^b (%)	Total (N ^a =37796) n ^b (%)
Randomized	18904 (100.0)	18892 (100.0)	37796 (100.0)
Not vaccinated	46 (0.2)	43 (0.2)	89 (0.2)
Vaccinated			
Dose 1	18858 (99.8)	18849 (99.8)	37707 (99.8)
Dose 2	18555 (98.2)	18533 (98.1)	37088 (98.1)
Completed 1-month post-Dose 2 visit (vaccination period)	16902 (89.4)	16804 (88.9)	33706 (89.2)
Discontinued from vaccination period but continue in the study	121 (0.6)	111 (0.6)	232 (0.6)
Discontinued after Dose 1 and before Dose 2	121 (0.6)	107 (0.6)	228 (0.6)

Discontinued after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	0	4 (0.0)	4 (0.0)
Reason for discontinuation from vaccination period			
No longer meets eligibility criteria	48 (0.3)	81 (0.4)	129 (0.3)
Withdrawal by subject	45 (0.2)	9 (0.0)	54 (0.1)
Adverse event	20 (0.1)	12 (0.1)	32 (0.1)
Pregnancy	4 (0.0)	4 (0.0)	8 (0.0)
Physician decision	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
Lost to follow-up	0	2 (0.0)	2 (0.0)
Medication error without associated adverse event	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Other	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
Withdrawn from the study	180 (1.0)	259 (1.4)	439 (1.2)
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	132 (0.7)	164 (0.9)	296 (0.8)
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	44 (0.2)	84 (0.4)	128 (0.3)
Withdrawn after 1-month post-Dose 2 visit	4 (0.0)	11 (0.1)	15 (0.0)
Reason for withdrawal from the study			
Withdrawal by subject	84 (0.4)	157 (0.8)	241 (0.6)
Lost to follow-up	80 (0.4)	86 (0.5)	166 (0.4)
Adverse event	8 (0.0)	5 (0.0)	13 (0.0)
Death	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)
Physician decision	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
No longer meets eligibility criteria	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
Medication error without associated adverse event	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Refused further study procedures	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Other	3 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)

Bemærk: 1 forsøgsperson blev randomiseret, men underskrev ikke informeret samtykke og er ikke inkluderet i nogen analysepopulation
 Bemærk: på grund af en doseringsfejl fik 2 forsøgspersoner en ekstra dosis BNT162b2 (30 µg) og en dosis placebo

Bemærk: HIV-positive forsøgspersoner er inkluderet i dette resumé, men ikke inkluderet i analysen af de overordnede undersøgelsesmål.

en. N=antal randomiserede forsøgspersoner i den angivne gruppe eller den samlede stikprøve. Denne værdi er nævneren for procentberegningerne

b. n=antal emner med de specifikke karakteristika

Rekruttering

Denne undersøgelse er i gang, og deltagere bliver fortsat tilmeldt og evalueret i fase 3.

Emne første besøg: 29. april 2020

Data cut-off datoer:

- 24. august 2020 (data for fase 1 sikkerhed og immunogenicitet indtil 1 måned efter dosis 2)
- 2. september 2020 (kun fase 2 sikkerhedsdata 7 dage efter dosis 2)
- 6. oktober 2020 (fase 2/3 sikkerhedsdata 1 måned efter dosis 2 for de første 6610 deltagere, og tilgængelige sikkerhedsdata for alle 36.855 deltagere)
- 4. november 2020 (Fase 2/3 første interimanalyse for effektivitet ved 94 tilfælde)

Som følge heraf er 44.822 forsøgspersoner blevet tilmeldt, og 43.386 forsøgspersoner er blevet randomiseret på 153 centre i 6 lande verden over, herunder: USA (131 centre, 33.068 forsøgspersoner), Argentina (1 sted, 5.776 forsøgspersoner), Brasilien (2 steder, 2.900 forsøgspersoner), Tyrkiet (9 steder, 342 forsøgspersoner), Sydafrika (4 steder, 800 forsøgspersoner) og Tyskland (6 steder, 500 forsøgspersoner).

Gennemførelse af undersøgelsen

Denne undersøgelse har gennemgået omfattende ændringer eller ændringer. Ændringerne af fase 1 af undersøgelsen anses for acceptable for et dosisfindende design. Protokolændringer vedrørende fase 3 af undersøgelsen er generelt tilstrækkeligt motiverede og acceptable, da de ikke forventes at påvirke konklusionerne om effektivitet. Vigtigste ændringer har tilladt at inkludere unge fra 12 til 15 år i undersøgelsen og tilføjet tilsvarende mål. Yderligere blev sekundære effekt-endepunkter, der inkluderer COVID-19-tilfælde, der opstod fra 14 dage efter den anden dosis, tilføjet. SAP blev ændret to gange i overensstemmelse med protokolændringer.

Basisdata

Samlet set var demografiske karakteristika velafbalancerede mellem undersøgelsesgrupperne.

Demografi (population for det primære effektmål)a

	Comirnaty (N=18.242) n (%)	Placebo (N=18.379) n (%)
Køn		
Han	9318 (51,1)	9225 (50,2)
Kvinde	8924 (48,9)	9154 (49,8)
Alder (år)		
Middel (SD)	50,6 (15,70)	50,4 (15,81)
Median	52,0	52,0
Min, max	(12, 89)	(12, 91)
Aldersgruppe		
≤12 til 15 år ≤16 til 17 år	46 (0,3)	42 (0,2)
≤16 til 64 år ≤65 til 74 år	66 (0,4)	68 (0,4)
≤75 år 75 til 85 år >85 år	14.216 (77,9)	14.299 (77,8)
	3176 (17,4)	3226 (17,6)
	804 (4,4)	812 (4,4)
	799 (4,4) 5	807 (4,4)
	(0,0)	5 (0,0)
Race		
hvid	15.110 (82,8)	15.301 (83,3)
Sort eller afroamerikaner	1617 (8,9)	1617 (8,8)
American Indian eller Alaska Native	118 (0,6)	106 (0,6)
asiatisk	815 (4,5)	810 (4,4)
Native Hawaiian eller andet Stillehav Øboer	48 (0,3)	29 (0,2)
Andetb	534 (2,9)	516 (2,8)
Etnicitet		
Hispanic eller Latino	4886 (26,8)	4857 (26,4)
Ikke latinamerikansk eller latino	13.253 (72,7) 103	13.412 (73,0)
Ikke rapporteret	(0,6)	110 (0,6)
Comorbiditiesc		
Ja	8432 (46,2)	8450 (46,0)
Ingen	9810 (53,8)	9929 (54,0)

a. Alle kvalificerede randomiserede deltagere, der modtager alle vaccinationer som randomiseret inden for foruddefineret vindue, har ingen andre vigtige protokolafvigelser som bestemt af klinikerne og har ingen tegn på SARS-CoV-2-infektion før 7 dage efter dosis 2. b. Omfatter multiraciale og ikke rapporterede.

c. Antal deltagere, der har 1 eller flere følgesygdomme, der øger risikoen for svær COVID-19 sygdom

- Kronisk lungesygdom (f.eks. emfysem og kronisk bronkitis, idiopatisk lungefibrose og cystisk fibrose) eller moderat til svær astma

ÿ Betydelig hjertesygdom (f.eks. hjertesvigt, koronararteriesygdom, medfødt hjertesygdom, kardiomyopier og pulmonal hypertension)

ÿ Fedme (body mass index ÿ 30 kg/m²)

- Diabetes (type 1, type 2 eller svangerskab)

- Leversygdom

ÿ Human Immunodeficiency Virus (HIV) infektion (ikke inkluderet i effektivitetsevalueringen)

Baseline komorbiditeter - sikkerhedspopulation 38.000 forsøgspersoner - ved endelig analyse:

Tabel 3. Baseline Charlson Comorbidities ~ 3800 forsøgspersoner til fase 2/3-analyse – Sikkerhedspopulation

Charlson Comorbidity Index Category	Vaccine Group (as Administered)		Total (N ^a =37706) n ^b (%)
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18860) n ^b (%)	Placebo (N ^a =18846) n ^b (%)	
Subjects with any Charlson comorbidity	3934 (20.9)	3809 (20.2)	7743 (20.5)
AIDS/HIV	59 (0.3)	62 (0.3)	121 (0.3)
Any Malignancy	733 (3.9)	662 (3.5)	1395 (3.7)
Cerebrovascular Disease	195 (1.0)	166 (0.9)	361 (1.0)
Chronic Pulmonary Disease	1478 (7.8)	1453 (7.7)	2931 (7.8)
Congestive Heart Failure	88 (0.5)	83 (0.4)	171 (0.5)
Dementia	7 (0.0)	11 (0.1)	18 (0.0)
Diabetes With Chronic Complication	99 (0.5)	113 (0.6)	212 (0.6)
Diabetes Without Chronic Complication	1473 (7.8)	1478 (7.8)	2951 (7.8)
Hemiplegia or Paraplegia	13 (0.1)	21 (0.1)	34 (0.1)
Leukemia	12 (0.1)	10 (0.1)	22 (0.1)
Lymphoma	22 (0.1)	32 (0.2)	54 (0.1)
Metastatic Solid Tumor	4 (0.0)	3 (0.0)	7 (0.0)
Mild Liver Disease	125 (0.7)	89 (0.5)	214 (0.6)
Moderate or Severe Liver Disease	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
Myocardial Infarction	194 (1.0)	188 (1.0)	382 (1.0)
Peptic Ulcer Disease	52 (0.3)	71 (0.4)	123 (0.3)
Peripheral Vascular Disease	124 (0.7)	117 (0.6)	241 (0.6)
Renal Disease	123 (0.7)	133 (0.7)	256 (0.7)
Rheumatic Disease	62 (0.3)	56 (0.3)	118 (0.3)
Note: MedDRA (v23.1) coding dictionary applied.			
Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.			
a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.			
b. n = Number of subjects with the specified characteristic. Subjects with multiple occurrences within each category are counted only once. For 'Subjects with any Charlson comorbidity', n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of any Charlson comorbidity.			
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:04) Source Data: admh Table Generation: 17NOV2020 (16:21) (Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: /nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/admh_s002_risk_p3_saf			

Undersøgelsen udelukkede deltagere, der var immunkompromitterede, og dem, der havde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose af COVID-19. Deltagere med allerede eksisterende stabil sygdom, defineret som sygdom

som ikke krævede signifikant ændring i terapi eller hospitalsindlæggelse for forværret sygdom i løbet af de 6 uger før tilmelding, blev inkluderet, ligesom deltagere med kendt stabil infektion med humant immundefektvirus (HIV), hepatitis C-virus (HCV) eller hepatitis B-virus (HBV).

Tal analyseret

Fordelingen af effektpopulationerne er beskrevet i tabellen nedenfor. Der var en ubalance mellem de to undersøgelsesgrupper med hensyn til antallet af forsøgspersoner, der var udelukket fra den evaluerbare effektpopulation. De to årsager, der var ansvarlige for denne ubalance, var "Doserings-/administrationsfejl, forsøgspersonen modtog ikke korrekt vaccinedosis" (n=105 i vacciner og n=3 i placebo) og "IP administreret, som blev anset for uegnet til brug af Almac" (n=144 i vacciner og n=0 i placebo). Der kan være flere forklaringer på denne ubalance som anført nedenfor:

- Da placebo var et fast volumen saltvand uden behov for fortynding, er sandsynligheden for en Doseringsfejl i placebogruppen var lavere sammenlignet med vaccine, som krævede fortynding.
- En isoleret doserings-/administrativ fejlhændelse i ét klinisk center, der påvirker et højere antal deltagere, der modtager BNT162b2 (n=52 deltagere), har bidraget til denne ubalance.
- Almac var ansvarlig for at bestemme egnetheden til brug af undersøgelsesproduktet, dvs udsat for en temperaturudflugt. På grund af forskellene i de påkrævede opbevaringsbetingelser (omgivelsestemperatur for placebo versus ultrakold for BNT162b2), var temperaturudsving ikke et problem for placebo, men for BNT162b2.

Protokoldesignet var sådan, at hvis en deltager oplevede nogen af de specificerede triggersymptomer, der kunne indikere COVID-19, skulle et potentielt COVID-19 sygdomsbesøg forekomme, herunder anskaffelse af en vatpind til det centrale laboratorium.

Tabel 4 Effektpopulationer

	Vaccinegruppe (som randomiseret)		
	BNT162b2 (30 yg) na (%)	Placebo efter (%)	Total na (%)
Randomiseretb	21823 (100,0)	21828 (100,0)	43651 (100,0)
Dosis 1 alle tilgængelige effektpopulation	21768 (99,7)	21783 (99,8)	43551 (99,8)
Forsøgspersoner uden tegn på infektion før dosis 1	20314 (93,1)	20296 (93,0)	40610 (93,0)
Forsøgspersoner udelukket fra dosis 1 all-tilgængelig effektpopulation	55 (0,3)	45 (0,2)	100 (0,2)
Årsag til udelukkelsec			

Fik ikke mindst 1 vaccination	54 (0,2)	45 (0,2)	99 (0,2)
Har ikke givet informeret samtykke	1 (0,0)	0	1 (0,0)
Dosis 2 alle tilgængelige effektpopulationer	20566 (94,2)	20536 (94,1)	41102 (94,2)
Forsøgspersoner uden tegn på infektion før 7 dage efter dosis 2	18701 (85,7)	18627 (85,3)	37328 (85,5)
Personer uden tegn på infektion inden 14 dage efter dosis 2	18678 (85,6)	18563 (85,0)	37241 (85,3)
Forsøgspersoner udelukket fra dosis 2-all-tilgængelig effektpopulation	1257 (5,8)	1292 (5,9)	2549 (5,8)
Årsag til udelukkelse			
Fik ikke 2 vaccinationer	1256 (5,8)	1292 (5,9)	2548 (5,8)
Har ikke givet informeret samtykke	1 (0,0)	0	1 (0,0)
Evaluerbar effekt (7 dage) population	20033 (91,8)	20244 (92,7)	40277 (92,3)
Forsøgspersoner uden tegn på infektion før 7 dage efter dosis 2	18242 (83,6)	18379 (84,2)	36621 (83,9)
Evaluerbar effekt (14 dage) population	20033 (91,8)	20243 (92,7)	40276 (92,3)
Personer uden tegn på infektion inden 14 dage efter dosis 2	18219 (83,5)	18315 (83,9)	36534 (83,7)
Forsøgspersoner udelukket fra evaluerbar effekt (7 dage) population	1790 (8,2)	1584 (7,3)	3374 (7,7)
Forsøgspersoner udelukket fra evaluerbar effekt (14 dage) population	1790 (8,2)	1585 (7,3)	3375 (7,7)
Årsag til udelukkelse			
Randomiseret, men opfyldte ikke alle berettigelseskriterier	36 (0,2)	26 (0,1)	62 (0,1)
Har ikke givet informeret samtykke	1 (0,0)	0	1 (0,0)
Modtog ikke alle vaccinationer som randomiserede eller modtog ikke Dosis 2	1550 (7,1)	1561 (7,2)	3111 (7,1)
inden for det foruddefinerede vindue (19-42 dage efter dosis 1)			
Havde andre vigtige protokolafvigelser på eller før 7 dage efter Dosis 2	311 (1,4)	60 (0,3)	371 (0,8)
Havde andre vigtige protokolafvigelser på eller før 14 dage efter Dosis 2	311 (1,4)	61 (0,3)	372 (0,9)
Bemærk: HIV-positive forsøgspersoner er inkluderet i dette resumé, men ikke inkluderet i analyserne af de overordnede undersøgelsesmål. en. n = Antal emner med den angivne karakteristik. b. Disse værdier er nævnerne for procentberegningerne. c. Emner kan være blevet udelukket af mere end 1 grund.			

Resultater og estimering

Primære effektmål – endelig analyse

Resultatet for den første primære effektivitetsanalyse er vist i tabel 5. VE mod bekræftet COVID-19, der opstod mindst 7 dage efter dosis 2, var 95,0 %, med 8 COVID-19 tilfælde i BNT162b2-gruppen sammenlignet med 162 COVID-19 tilfælde i placebogruppen.

Vaccineeffektiviteten af BNT162b2 for det samme primære effektmål baseret på dosis 2-populationen var 95,2 %, med 8 og 165 tilfælde i BNT162b2- og placebogruppen.

Tabel 5 Vaccineeffektivitet – første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2 – forsøgspersoner
Uden bevis for infektion før 7 dage efter dosis 2 - Evaluerbar effekt (7 dage)
Befolkning

Effektivitetsendepunkt	Vaccinegruppe (som randomiseret)					
	BNT162b2 (30 yg) (Na=18198)			Placebo (Na = 18325)		
	n1b	Overvågning n1b Timec (n2d)	n1b	Overvågning Timec (n2d)	VE (%)	(95 % Cle) Pr (VE >30% data) f
Første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2	8	2.214 (17.411)	162	2.222 (17.511)	95,0	(90,3, 97,6) >0,9999

Forkortelser: N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyreamplifikationstest; SARS-CoV-2 =svært akut respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE = vaccineeffektivitet.

Bemærk: Forsøgspersoner, der ikke havde serologisk eller virologisk bevis (før 7 dage efter modtagelse af den sidste dosis) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativt ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke påvist af NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2), og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert uplanlagt besøg før 7 dage efter, at dosis 2 var inkluderet i analysen.

en. N = antal forsøgspersoner i den angivne gruppe. b.

n1 = Antal emner, der opfylder endepunktsdefinitionen.

c. Samlet overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt på tværs af alle forsøgspersoner inden for hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for COVID-19-tilfældetilvækst er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.

d. n2 = Antal forsøgspersoner med risiko for endepunktet.

e. Troværdigt interval for VE blev beregnet ved hjælp af en beta-binomial model med tidligere beta (0,700102, 1) justeret for overvågningstid.

Se den statistiske analyseplan, bilag 2, for flere detaljer.

f. Posterior sandsynlighed (Pr) blev beregnet ved hjælp af en beta-binomial model med tidligere beta (0,700102, 1) justeret for overvågningstid.

Se den statistiske analyseplan, bilag 2, for flere detaljer

For det andet primære effektmål blev VE for BNT162b2 mod bekræftet COVID-19 evalueret hos deltagere med eller uden tegn på tidligere SARS-CoV-2-infektion gennem 7 dage efter dosis 2.

Tilfælde blev talt fra 7 dage efter dosis 2 (tabel 6). VE mod bekræftet COVID-19, der opstod mindst 7 dage efter dosis 2, var 94,6 %, med 9 og 169 tilfælde i henholdsvis BNT162b2- og placebogruppen.

Vaccineeffektiviteten af BNT162b2 for det samme primære effektmål baseret på dosis 2 alle tilgængelige effektpopulationer var 94,8 %, med og 9 og 172 tilfælde i henholdsvis BNT162b2- og placebogruppen.

Tabel 6 Vaccineeffektivitet – første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2 forsøgspersoner
Med eller uden tegn på infektion før 7 dage efter dosis 2 – Evaluerbar effekt (7
Dage) Befolkning

	Vaccinegruppe (som randomiseret)		VE (%)	(95 % CIe)	Pr (VE >30% data) f
	BNT162b2 (30 yg) (Na=19965)	Placebo (Na =20172)			
Effektivitetsendepunkt	n1b Overvågning Timec (n2d)	n1b Overvågning Timec (n2d)			
Første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2	9 2,332 (18559)	169 2,345 (18708)	94,6	(89,9, 97,3)	>0,9999
Forkortelser: VE = vaccineeffektivitet. en. N = antal forsøgspersoner i den angivne gruppe. b. n1 = Antal emner, der opfylder endepunktsdefinitionen. c. Samlet overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt på tværs af alle forsøgspersoner inden for hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for COVID-19-tilfældetilvækst er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden. d. n2 = Antal forsøgspersoner med risiko for endepunktet. e. Troværdigt interval for VE blev beregnet ved hjælp af en beta-binomial model med tidligere beta (0,700102, 1) justeret for overvågningstid. Se den statistiske analyseplan, bilag 2, for flere detaljer. f. Posterior sandsynlighed (Pr) blev beregnet ved hjælp af en beta-binomial model med tidligere beta (0,700102, 1) justeret for overvågningstid. Se den statistiske analyseplan, bilag 2, for flere detaljer.					

De seropositive forsøgspersoner var dog ikke mange: blandt 38.000 forsøgspersoner var der 407 individer seropositive i vaccinegruppen og 436 i placebogruppen i aldersstrata 16-55 YOA, og 150 individuelle seropositive i vaccinegruppen og 152 i placebogruppen i aldersgrupperne >55 YOA.

Alle bekræftede tilfælde af COVID-19 efter dosis 1

En analyse af tilfældene fra dosis 1 og indtil dosis 2 eller 1 uge efter dosis 2 giver information om indtræden af beskyttelse.

Alle rapporter om COVID-19 med debut på et hvilket som helst tidspunkt efter dosis 1 er redegjort for i tabel 7, som giver en oversigt over tilfælde for alle deltagere i dosis 1-populationen med alle tilgængelige effekt (modificeret intention to-treat), uanset evidens infektion før eller under vaccinationsregimet.

Blandt disse deltagere forekom 50 tilfælde af COVID-19 efter dosis 1 i BNT162b2-gruppen sammenlignet med 275 tilfælde i placebogruppen (tabel 7). Især i BNT162b2-gruppen forekom de fleste tilfælde før dosis 2.

Figur 9 viser kumulativ forekomst for den første COVID-19-forekomst efter dosis 1 blandt alle vaccinerede deltagere baseret på dosis 1-all-tilgængelig effekt (modificeret intention-to-treat) population.

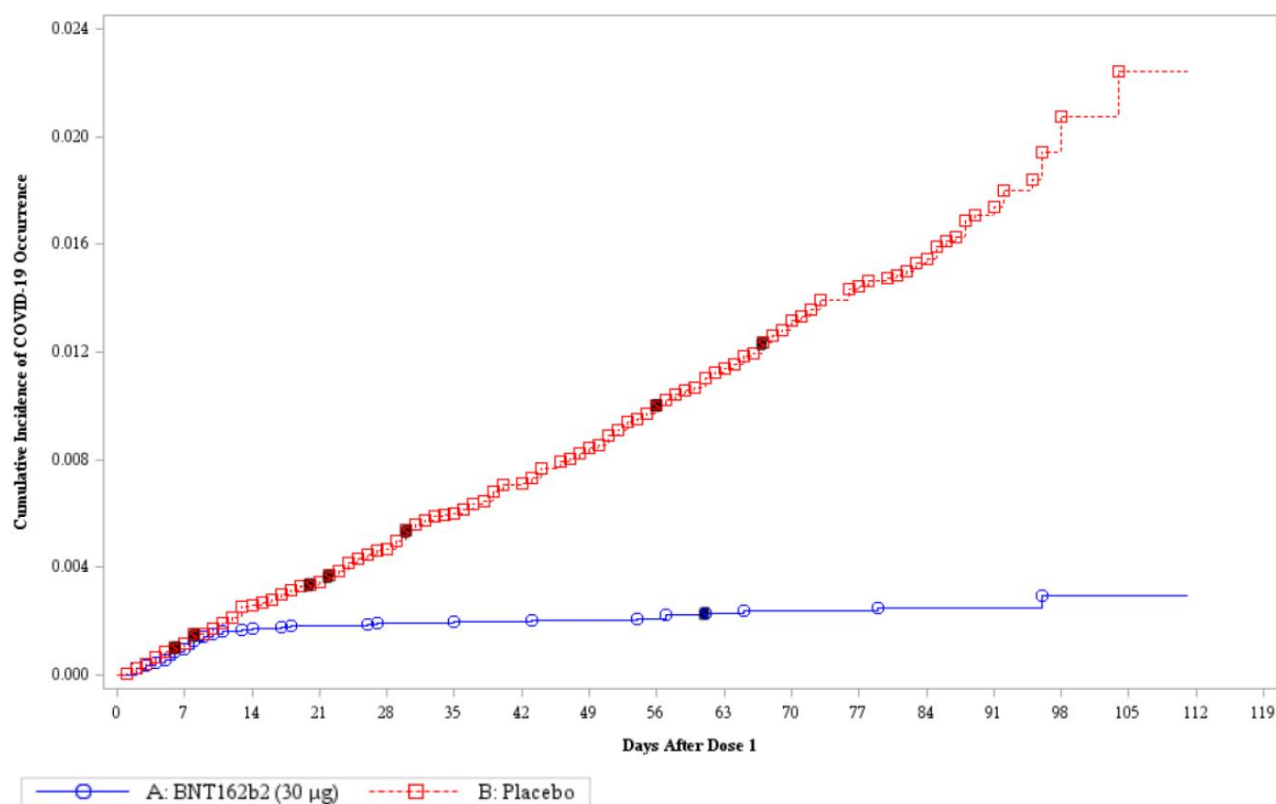
Sygdomsdebut ser ud til at spore sammen for BNT162b2 og placebo indtil ca. 14 dage efter dosis 1, hvorefter kurverne divergerer, hvor tilfældene akkumuleres støt i placebogruppen, mens de forbliver praktisk talt fladt i BNT162b2-gruppen. Fra tabel 7 og figur 9 er det tydeligt, at den første dosis giver delvis beskyttelse, mens få tilfælde opstår efter den anden dosis.

Tabel 7 Vaccineeffektivitet – første COVID-19-forekomst efter dosis 1 – dosis 1 alle- tilgængelig

Effektivitet Population

Vaccinegruppe (som randomiseret)						
Effektivitetsendepunkt Undergruppe	BNT162b2 (30 yg) (Na=21669)		Placebo (Na = 21686)		VE (%) (95% Cie)	
	n1b	Overvågning Timec (n2d)	n1b	Overvågning Timec (n2d)		
Første COVID-19-forekomst efter dosis 1 50		4.015 (21.314)	275	3.982 (21.258)	82,0	(75,6, 86,9)
Efter dosis 1 til før dosis 2	39		82		52,4	(29,5, 68,4)
yg10 dage efter dosis 1 til før dosis 2 6			45		86,7	(68,6, 95,4)
Dosis 2 til 7 dage efter dosis 2 yg7	2		21		90,5	(61,0, 98,9)
dage efter dosis 2	9		172		94,8	(89,8, 97,6)

Forkortelser: VE = vaccineeffektivitet.
en. N = antal forsøgspersoner i den angivne gruppe.
b. n1 = Antal emner, der opfylder endepunktsdefinitionen.
c. Samlet overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt på tværs af alle forsøgspersoner inden for hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for COVID-19-tilfældetilvækst er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
d. n2 = Antal forsøgspersoner med risiko for endepunktet.
e. Konfidensinterval (CI) for VE er afledt baseret på Clopper og Pearson-metoden (justeret for overvågningstid for den samlede række).



Figur 9. Kumulative incidenskurver for den første COVID-19-forekomst efter dosis 1 – dosis 1 Alle tilgængelige effektpopulationer

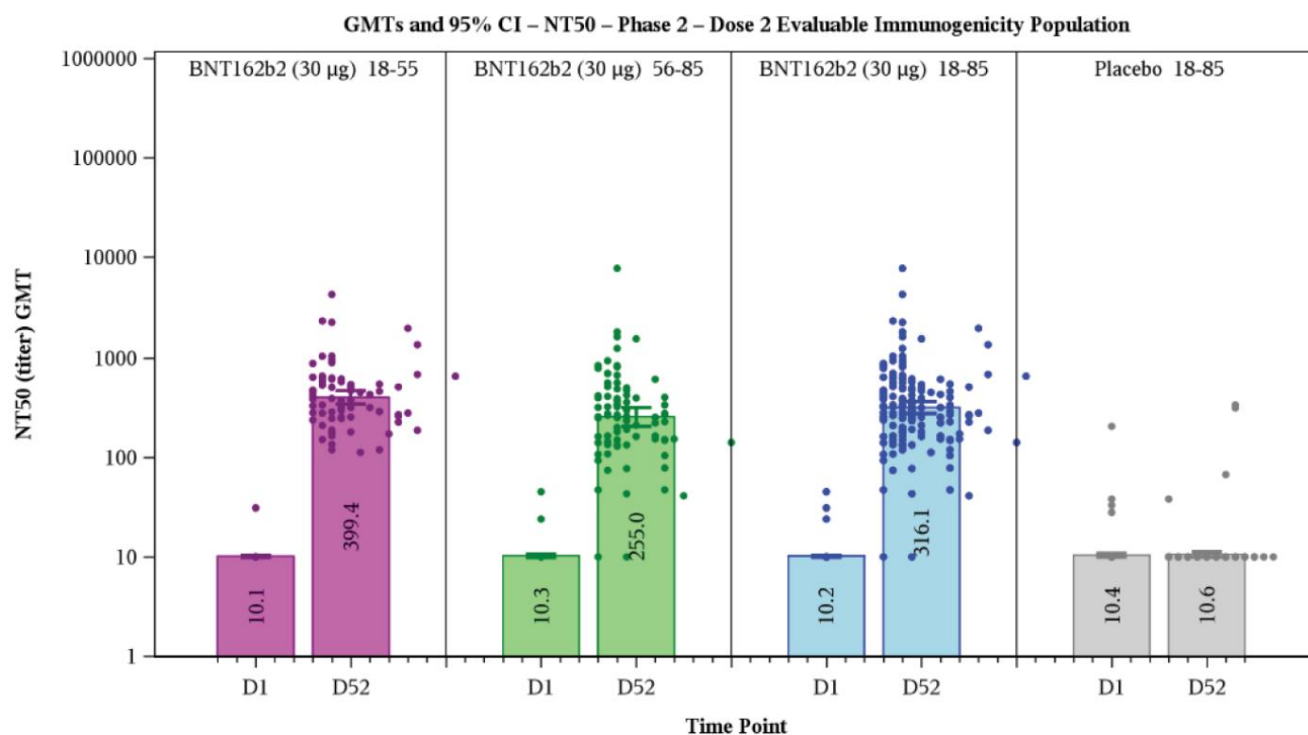
Immunogenicitet resultater

Immunogenitetsdelen af undersøgelse C4591001 præsenteres i dette afsnit og har til formål at bekræfte konklusionerne om sikkerhed og immunogenicitet fra fase 1. Disse er de eneste immunogenitetsresultater fra en større undersøgelsespopulation, der er tilgængelige på dette stadium, og yderligere resultater fra fase 3 forventes efter godkendelse. Derudover forventes alle data genereret i forsøg på at etablere en serologisk beskyttelseskorelat at blive rapporteret, når de er tilgængelige.

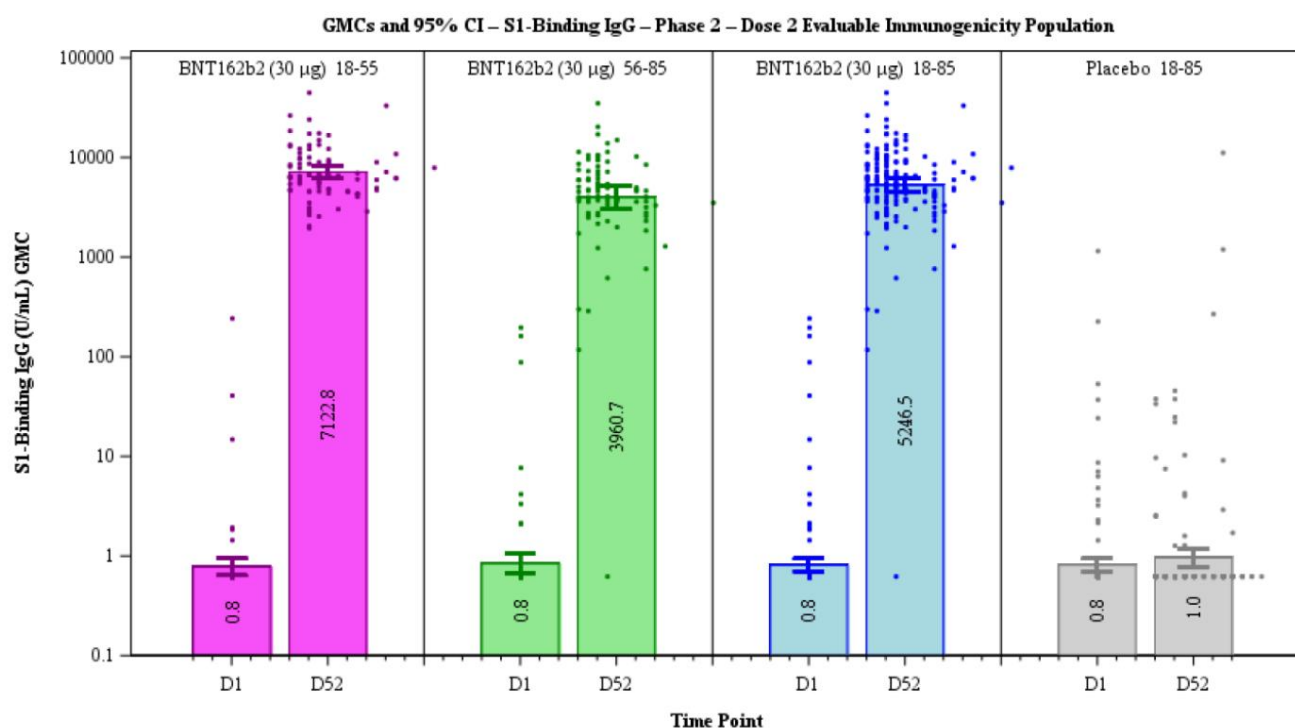
Resultaterne af de her rapporterede immunogenitetsanalyser er genereret fra den dosis 2-evaluerbare immunogenitetspopulation; baseline positive deltagere (ved N-bindende antistof eller positiv NAAT ved besøg 1) blev ikke udelukket fra disse analyser.

SARS-CoV-2 neutraliserende titre og S1-bindende IgG-koncentrationer GMT'er/GMC'er

1 måned efter dosis 2 (dag 52) af BNT162b2 var der væsentlige stigninger i SARS-CoV-2 50 % neutraliserende GMT'er (Figur 10) og S1-bindende IgG-koncentrationer (GMC'er) (Figur 11). GMT'er/GMC'er var højere hos yngre deltagere (18 til 55 år) end hos ældre deltagere (56 til 85 år). Lignende tendenser blev observeret for SARS-CoV-2 90% neutraliserende GMT'er (data ikke vist i denne rapport).



Figur 10. Geometriske middeltiters og 95 % CI: SARS-CoV-2 Neutralisation Assay – NT50 – Fase 2 – Dosis 2 Evaluerbar immunogenitetspopulation



Figur 11. Geometriske middelmålinger og 95 % CI: S1-bindende IgG-niveauanalyse – Fase 2 dosis 2 Evaluerbar immunogenicitetspopulation

Nogle få deltagere i den dosis 2-evaluerbare immunogenicitetspopulation havde en positiv baseline SARS CoV-2-status. Disse SARS-CoV-2 status positive deltagere blev analyseret separat fra de negative baseline deltagere. Generelt, 1 måned efter dosis 2 blandt BNT162b2-modtagere, var SARS CoV-2 50 % neutraliserende GMT'er og S1-bindende IgG GMC'er hos deltagere med en positiv baseline SARS CoV-2-status (n=3) numerisk højere end dem, der blev observeret i deltagere med en negativ baseline SARS-CoV-2-status (n=163).

Supplerende analyser

Vaccineeffektivitet efter undergruppe

For begge primære endepunkter blev VE også evalueret for undergrupper af deltagere efter alder, køn race/etnicitet og land uden tegn på forudgående infektion (tabel 8). Resultater for yderligere aldersgrupper er vist i tabel 9.

Der blev udført post hoc analyser af effektivitet efter risikostatus. Til disse analyser blev udsatte deltagere defineret som dem, der havde mindst én Charlson Comorbidity Index-tilstand, eller som var overvægtige (defineret som BMI ≥ 30 kg/m²) (tabel 11). Resultaterne for den alle tilgængelige population var ens; der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i VE på basis af undergruppe.

Disse undergruppeanalyser anses for at være vigtige. Der er ingen evidens for signifikant reduceret effekt i ældre aldersgrupper, dvs. >90 % vaccineeffektivitet selv hos over 75-årige forsøgspersoner, dog ikke statistisk signifikant, da der kun var få tilfælde i dette aldersstratum. Der var ingen tilfælde i 16-17-årige aldersstratum, men effekten forventes ikke at være lavere i yngre aldersgrupper sammenlignet med den samlede undersøgelsespopulation. Derudover er det betryggende, at andre faktorer, f.eks.

etnicitet/race, køn påvirkede ikke effektiviteten. Effekt blev ikke påvist hos forsøgspersoner, der var

seropositive ved baseline, men undergruppen var meget lille, og resultaterne anses for inkonklusive snarere end negative på dette stadium.

Tabel 8  Vaccineeffektivitet – første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2, af
Undergruppe – forsøgspersoner uden tegn på infektion før 7 dage efter dosis 2 – evaluerbar
Effektivitet (7 dage) Population

Effektivitetsendepunkt Undergruppe	Vaccinegruppe (som randomiseret)					
	BNT162b2 (30 yg) (Na=18198)			Placebo (Na = 18325)		
	n1b	Overvågning Timec (n2d)		n1b	Overvågning VE (%) (95% Cie) Timec (n2d)	
Samlet set	8	2.214 (17.411)	162 2.222 (17.511)		95,0	(90,0, 97,9)
Aldersgruppe (år)						
16 til 55	5	1,234 (9897)	114	1,239 (9955)	95,6	(89,4, 98,6)
>55	3	0,980 (7500)	48	0,983 (7543)	93,7	(80,6, 98,8)
≥65	1	0,508 (3848)	19	0,511 (3880)	94,7	(66,7, 99,9)
Køn						
Han	3	1,124 (8875)	81	1,108 (8762)	96,4	(88,9, 99,3)
Kvinde	5	1,090 (8536)	81	1,114 (8749)	93,7	(84,7, 98,0)
Race						
Hvid	7	1,889 (14504)	146 0,165	1,903 (14670)	95,2	(89,8, 98,1)
Sort eller afroamerikaner	0	(1502) 0,160	7	0,164 (1486)	100,0 (31,2, 100,0)	
Alle andre	1	(1405)	9	0,155 (1355)	89,3	(22,6, 99,8)
Etnicitet						
Hispanic/latino	3	0,605 (4764)	53	0,600 (4746)	94,4	(82,7, 98,9)
Ikke-spanskaltalende/ikke-latino	5	1,596 (12548)	109	1,608 (12661)	95,4	(88,9, 98,5)
Land						
Argentina	1	0,351 (2545)	35	0,346 (2521)	97,2	(83,3, 99,9)
Brasilien	1	0,119 (1129)	8	0,117 (1121)	87,7	(8,1, 99,7)
USA	6	1,732 (13359)	119	1,747 (13506)	94,9	(88,6, 98,2)
Forkortelser: N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyreamplifikationstest; SARS-CoV-2 = alvorligt akut respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE = vaccineeffektivitet. Bemærk: Forsøgspersoner, der ikke havde serologisk eller virologisk bevis (før 7 dage efter modtagelse af den sidste dosis) for tidligere SARS CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativt ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret af NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2), og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert uplanlagt besøg før 7 dage efter, at dosis 2 var inkluderet i analysen. en. N = antal forsøgspersoner i den angivne gruppe. b. n1 = Antal emner, der opfylder endepunktsdefinitionen. c. Samlet overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt på tværs af alle forsøgspersoner inden for hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for COVID-19-tilfældetilvækst er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden. d. n2 = Antal forsøgspersoner med risiko for endepunktet. e. Konfidensinterval (CI) for VE er afledt baseret på Clopper og Pearson-metoden justeret for overvågningstid. f. Alle andre = indfødte amerikanske indianere eller Alaska, asiatiske, indfødte Hawaiianer eller andre stillehavsøboer, multiraciale og ikke rapporterede racekategorier.						

Tabel 9 Vaccineeffektivitet – første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2, af Undergruppe – forsøgspersoner med eller uden tegn på infektion før 7 dage efter dosis 2 – Evaluerbar effekt (7 dage) population

Effektivitetsendepunkt Undergruppe	Vaccinegruppe (som randomiseret)				VE (%)	(95 % Cle)
	BNT162b2 (30 yg) (Na=19965)		Placebo (Na =20172)			
	n1b Overvågning Timec (n2d)	n1b Overvågning Timec (n2d)				
Første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2						
Samlet set	9 2,332 (18559)	169 2,345 (18708)			94,6	(89,6, 97,6)
Aldersgruppe (år)						
16 til 55	6	1,309 (10653)	120 1,317 (10738)	1,022 (7892)	95,0	(88,7, 98,2)
>55	3	49 1,028 (7956)	0,530 (4044)	19 0,532 (4067)	93,8	(80,9, 98,8)
≥65	1				94,7	(66,8, 99,9)
Køn						
Han	4 1,183 (9457)	5 1,149 (9102)	85 1,170 (9342)		95,3	(87,6, 98,8)
Kvinde			84 1,176 (9366)		93,9	(85,2, 98,1)
Race						
hvid	7	1,975 (15294)	153 1,990 (15473)	0,187 (1758)	95,4	(90,3, 98,2)
Sort eller afroamerikaner	0	0,188 (1758)	0,170 (1507)	0,167 (1477)	100,0	(30,4, 100,0)
Alle andref	2		9		78,2	(-5,4, 97,7)
Etnicitet						
Hispanic/latino	3	0,637 (5074)	55 0,638 (5090)	1,681 (13380)	94,5	(83,2, 98,9)
Ikke-spansktalende/ikke-latino	6	114 1,693 (13509)			94,7	(88,1, 98,1)
Land						
Argentina	1	0,366 (2664)	36 0,367 (2684)	0,134 (1274)	97,2	(83,5, 99,9)
Brasilien	2	0,132 (1257)	1,816 (1414)	124 1,830 (1414)	75,4	(-23,5, 97,5)
USA	6	(14287) 0,015 (362)	(362) 0,015 (362)		95,1	(89,1, 98,2)
Sydafrika	0		1		100,0	(-3818,9, 100,0)
Tidligere SARS-CoV-2-status						
Positiv ved baselineg	1	0,056 (526)	1 0,060 (567)		-7,1	(-8309,9, 98,6)
Negativ ved baseline, men positiv før 0 7 dage efter dosis 2 timer		0,003 (27)	1 0,004 (34)		100,0	(-6004,9, 100,0)
Negativ før 7 dage efter dosis 2i	8 2,214 (17411)	162 2,222 (17511)			95,0	(90,0, 97,9)
Ukendt	0	0,059 (595)	5 0,060 (596)		100,0	(-9,6, 100,0)

Forkortelser: N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyreamplifikationstest; VE = vaccineeffektivitet.

en. N = antal forsøgspersoner i den angivne gruppe.
b. n1 = Antal emner, der opfylder endepunktsdefinitionen.
c. Samlet overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt på tværs af alle forsøgspersoner inden for hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for COVID-19-tilfældetilvækst er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
d. n2 = Antal forsøgspersoner med risiko for endepunktet.
e. Konfidensinterval (CI) for VE er afledt baseret på Clopper og Pearson-metoden justeret for overvågningstid.
f. Alle andre = indfødte amerikanske indianere eller Alaska, asiatiske, indfødte Hawaiianer eller andre stillehavsøboer, multiraciale og ikke rapporterede racekategorier.
g. Positivt N-bindende antistofresultat ved besøg 1, positivt NAAT-resultat ved besøg 1 eller sygehistorie med COVID-19.
h. Negativt N-bindende antistofresultat og negativt NAAT-resultat ved besøg 1, positivt NAAT-resultat ved besøg 2 eller ved uplanlagt besøg, hvis nogen, før 7 dage efter dosis 2.

jeg. Negativt N-bindende antistofresultat ved besøg 1, negativt NAAT-resultat ved besøg 1 og besøg 2 og negativt NAAT-resultat ved uplanlagt besøg, hvis nogen, før 7 dage efter dosis 2.

Tabel 10 Vaccineeffektivitet – første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2, af Anmodet undergruppe – forsøgspersoner uden bevis for infektion før 7 dage efter dosis 2 – Evaluerbar effekt (7 dage) population

Vaccinegruppe (som randomiseret)						
Effektivitetsendepunkt Undergruppe	BNT162b2 (30 yg) (Na=18198)			Placebo (Na = 18325)		
	n1b	Overvågning Timec (n2d)	n1b	Overvågning Timec (n2d)	VE (%)	(95 % CIe)
Samlet set	8	2,214 (17411) 162		2.222 (17511)	95,0	(90,0, 97,9)
Aldersgruppe (år)						
12 til 15	0	0,000 (14)	0	0,000 (13)	NE	(NE, NE)
16 til 17	0	0,002 (52)	0	0,003 (55)	NE	(NE, NE)
18 til 64	7	1,703 (13497) 143 0,406		1,708 (13563)	95,1	(89,6, 98,1)
65 til 74	1	(3074) 0,102	14	0,406 (3095)	92,9	(53,1, 99,8)
≥75	0	(774)	5	0,106 (785)	100,0	(-13,1, 100,0)
Race						
Hvid	7	1,889 (14504)	146	1,903 (14670)	95,2	(89,8, 98,1)
Sort eller afroamerikaner	0	0,165 (1502)	7	0,164 (1486)	100,0	(31,2, 100,0)
Amerikansk indianer eller indfødt Alaska	0	0,011 (100)	1	0,010 (96)	100,0	(-3429,0, 100,0)
asiatisk	1	0,092 (764)	4	0,093 (769)	74,6	(-156,6, 99,5)
Native Hawaiian eller andet Stillehav	0	0,006 (46)	1	0,003 (29)	100,0	(-2266,9, 100,0)
Øboer						
Multiracial	0	0,042 (414)	1	0,036 (359)	100,0	(-3231,3, 100,0)
Ikke rapporteret	0	0,010 (81)	2	0,012 (102)	100,0	(-563,3, 100,0)

Forkortelser: N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyreamplifikationstest; SARS-CoV-2 = alvorligt akut respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE = vaccineeffektivitet.

Bemærk: Forsøgspersoner, der ikke havde serologisk eller virologisk bevis (før 7 dage efter modtagelse af den sidste dosis) for tidligere SARS CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativt ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret af NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2), og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert uplanlagt besøg før 7 dage efter, at dosis 2 var inkluderet i analysen.

en. N = antal forsøgspersoner i den angivne gruppe.

b. n1 = Antal emner, der opfylder endepunktsdefinitionen.

c. Samlet overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt på tværs af alle forsøgspersoner inden for hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for COVID-19-tilfældetilvækst er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.

d. n2 = Antal forsøgspersoner med risiko for endepunktet.

e. Konfidensinterval (CI) for VE er afledt baseret på Clopper og Pearson-metoden justeret for overvågningstid.

Tabel 11 Vaccineeffektivitet – første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2, efter risiko

Status – forsøgspersoner uden bevis for infektion før 7 dage efter dosis 2 – evaluerbar

Effektivitet (7 dage) Population

Vaccinegruppe (som randomiseret)						
Effektivitetsendepunkt Undergruppe	BNT162b2 (30 yg) (Na=18198)		Placebo (Na = 18325)		VE (%) (95% CIE)	
	n1b	Overvågning Timec (n2d)	n1b	Overvågning Timec (n2d)		
Første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2						
Samlet set	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95,0	(90,0, 97,9)
I fare						
Ja	4	1,025 (8030)	86	1,025 (8029)	95,3	(87,7, 98,8)
Ingen	4	1,189 (9381)	76	1,197 (9482)	94,7	(85,9, 98,6)
Aldersgruppe (år) og i fare						
16-64 og ikke i fare	4	0,962 (7671)	69	0,964 (7701)	94,2	(84,4, 98,5)
16-64 og i fare	3	0,744 (5878)	74	0,746 (5917)	95,9	(87,6, 99,2)
≥65 og ikke i fare	0	0,227 (1701)	7	0,233 (1771)	100,0	(29,0, 100,0)
≥65 og i fare	1	0,281 (2147)	12	0,279 (2109)	91,7	(44,2, 99,8)
Obeseg						
Ja	3	0,763 (6000)	67	0,782 (6103)	95,4	(86,0, 99,1)
Ingen	5	1,451 (11406)	95	1,439 (11404)	94,8	(87,4, 98,3)
Aldersgruppe (år) og overvægtige						
16-64 og ikke overvægtige	4	1.107 (8811)	83	1.101 (8825)	95,2	(87,3, 98,7)
16-64 og overvægtige	3	0,598 (4734)	60	0,609 (4789)	94,9	(84,4, 99,0)
≥65 og ikke overvægtig	1	0,343 (2582)	12	0,338 (2567)	91,8	(44,5, 99,8)
≥65 og overvægtige	0	0,165 (1265)	7	0,173 (1313)	100,0	(27,1, 100,0)
Forkortelser: N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyreamplifikationstest; SARS-CoV-2 = alvorligt akut respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE = vaccineeffektivitet. Bemærk: Forsøgspersoner, der ikke havde serologisk eller virologisk bevis (før 7 dage efter modtagelse af den sidste dosis) for tidligere SARS CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativt ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret af NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2), og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert uplanlagt besøg før 7 dage efter, at dosis 2 var inkluderet i analysen. en. N = antal forsøgspersoner i den angivne gruppe. b. n1 = Antal emner, der opfylder endepunktsdefinitionen. c. Samlet overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt på tværs af alle forsøgspersoner inden for hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for COVID-19-tilfældetilvækst er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden. d. n2 = Antal forsøgspersoner med risiko for endepunktet. e. Konfidensinterval (CI) for VE er afledt baseret på Clopper og Pearson-metoden justeret for overvågningstid. f. Risiko er defineret som at have mindst én af Charlson Comorbidity Index (CMI) kategorien eller fedme (BMI ≥30 kg/m2). g. Overvægt er defineret som BMI ≥30 kg/m2.						

Vaccineeffektivitet efter forskellige aldersundergrupper er vist nedenfor i overensstemmelse med informationen inkluderet i SmPC.

Vaccineeffektivitet – Første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2, efter aldersundergruppe – deltagere uden tegn på infektion og deltagere med eller uden tegn på infektion før 7 dage efter

Dosis 2 – evaluerbar effekt (7 dage) population

Første COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2 hos deltagere uden bevis for tidligere SARS-CoV-2 infektion*			
Undergruppe	COVID-19 mRNA Vaccine Na = 18.198 Sager n1b Overvågningstidc (n2d)	Placebo Na = 18.325 Sager n1b Overvågningstidc (n2d)	Vaccineeffektivitet % (95 % CI)f
Alle fag	8 2.214 (17.411)	162 2.222 (17.511)	95,0 (90,0, 97,9)
16 til 64 år	7 1.706 (13.549)	143 1.710 (13.618)	95,1 (89,6, 98,1)
65 år og ældre	1 0.508 (3848)	19 0.511 (3880)	94,7 (66,7, 99,9)
65 til 74 år	1 0.406 (3074)	14 0.406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 år og ældre	0 0.102 (774)	5 0.106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved omvendt transkription-polymerasekædereaktion (RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 [*Case definition: (mindst 1 af) feber, ny eller øget hoste, ny eller øget korthed åndedræt, kulderystelser, nye eller øgede muskelsmerter, nyt tab af smag eller lugt, ondt i halsen, diarré eller opkastning.]

* Deltagere, som ikke havde serologisk eller virologisk bevis (før 7 dage efter modtagelse af den sidste dosis) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativt ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved nukleinsyreamplifikationstest (NAAT) [næsepodning] ved besøg 1 og 2), og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert uplanlagt besøg før 7 dage efter, at dosis 2 blev inkluderet i analysen.

en. N = antal deltagere i den angivne gruppe. b. n1 = Antal deltagere, der opfylder endepunktsdefinitionen.

c. Samlet overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt på tværs af alle forsøgspersoner inden for hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for COVID-19-tilfældetilvækst er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.

d. n2 = Antal forsøgspersoner med risiko for endepunktet.

e. Ingen bekræftede tilfælde blev identificeret hos deltagere i alderen 12 til 15 år.

f. Konfidensinterval (CI) for vaccineeffektivitet udledes baseret på Clopper og Pearson-metoden justeret til overvågningstiden.

Vaccineeffektivitet for alvorlige COVID-19 tilfælde, endelig analyse

Blandt deltagere uden tegn på SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregimen var den estimerede VE mod svær COVID-19, der opstod mindst 7 dage efter dosis 2, 66,4 %, med 1 og 3 tilfælde i henholdsvis BNT162b2- og placebogruppen (Tabel 12). Den bageste sandsynlighed for den sande vaccineeffektivitet større end 30 % er 74,29 %, hvilket ikke opfyldte det forudspecificerede succeskriterium på >98,6 % for dette endepunkt på grund af det lille antal alvorlige tilfælde observeret efter dosis 2 i undersøgelsen.

Som følge heraf afsluttedes den statistiske test af efterfølgende sekundære endepunkter (dvs. de yderligere sekundære endepunkter relateret til alvorlig sygdom med forudspecificeret kontrol af generel type 1 fejl). Der blev dog givet beskrivende resuméer for de yderligere endepunkter.

Tabel 12 Vaccineeffektivitet – første alvorlige COVID-19-forekomst fra 7 dage efter dosis 2 –

Forsøgspersoner uden bevis for infektion før 7 dage efter dosis 2 – evaluerbar effekt (7

Dage) Befolkning

Effektivitetsendepunkt	Vaccinegruppe (som randomiseret)		VE (%)	(95% CI) e	Pr (VE >30% data) f
	BNT162b2 (30 yg) (Na=18198)	Placebo (Na = 18325)			
	n1b Overvågning Timec (n2d)	n1b Overvågning Timec (n2d)			
Første alvorlige COVID-19-forekomst fra 7 dage efter Dosis 2	1 2,215 (17411) 3	2.232 (17.511)	66.4 (-124.8, 96.3)		0,7429
Forkortelser: N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyreamplifikationstest; SARS-CoV-2 = alvorligt akut respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE = vaccineeffektivitet. Bemærk: Forsøgspersoner, der ikke havde serologisk eller virologisk bevis (før 7 dage efter modtagelse af den sidste dosis) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativt ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret af NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2), og havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert uplanlagt besøg før 7 dage efter, at dosis 2 var inkluderet i analysen. en. N = antal forsøgspersoner i den angivne gruppe. b. n1 = Antal emner, der opfylder endepunktsdefinitionen. c. Samlet overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt på tværs af alle forsøgspersoner inden for hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for COVID-19-tilfældetilvækst er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden. d. n2 = Antal forsøgspersoner med risiko for endepunktet. e. Troværdigt interval for VE blev beregnet ved hjælp af en beta-binomial model med tidligere beta (0,700102, 1) justeret for overvågningstid. Se den statistiske analyseplan, bilag 2, for flere detaljer. f. Posterior sandsynlighed (Pr) blev beregnet ved hjælp af en beta-binomial model med tidligere beta (0,700102, 1) justeret for overvågningstid. Se den statistiske analyseplan, bilag 2, for flere detaljer.					

Resumé af hovedundersøgelse

Følgende tabel opsummerer effektivitetsresultaterne fra hovedundersøgelsen, der understøtter den foreliggende ansøgning. Dette resumé bør læses i sammenhæng med diskussionen om klinisk effekt samt vurderingen af fordele og risici (se senere afsnit).

Tabel 13 Oversigt over effektivitet for forsøg C4591001

Titel: En fase 1/2/3, placebokontrolleret, randomiseret, observatør-blind, dosisfindende undersøgelse til Evaluering af sikkerheden, tolerabiliteten, immunogeniciteten og effektiviteten af SARS-COV-2 RNA-vaccine Kandidater mod COVID-19 hos raske individer		
Undersøgelses-id	C4591001	
Design	Fase 1/2/3 randomiseret, observatørblind, placebokontrolleret	
	Opfølgning for effekt Opfølgning for sikkerheden	Indtil 14. november 2020 Mindst 1 måned, median 2 måneder
Hypotese	Overlegenhed af vaccine versus placebo for vaccineeffektivitet	
Behandlingsgrupper Aktiv arm	BNT162b2 (30 µg), 2 doser, med 21 dages mellemrum, randomiseret 22.000	

	Kontrolarm		Saltvandsplacebo, 2 doser, med 21 dages mellemrum, randomiseret 22.000
Slutpunkter og definitioner	Første Primary endepunkt	VE-7d-nr SARS-CoV-2	COVID-19 forekomst pr. 1000 personår efter følge op i deltagere uden bevis for fortid SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregime – tilfælde bekræftet ≥7 dage efter dosis 2
	Andet primært endepunkt	VE-7d Nej Ja SARS-CoV-2	COVID-19 forekomst pr. 1000 personår med opfølgning hos deltagere med og uden bevis for tidligere SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsprogram – tilfælde bekræftet ≥7 dage efter dosis 2.
	Sekundær Slutpunkt	VE-14d-nr Nej Ja SARS-CoV-2	COVID-19 bekræftet mindst 14 dage efter dosis 2: COVID-19 forekomst pr. 1000 personår af opfølgning hos deltagere enten (1) uden eller (2) med og uden bevis for tidligere SARS-CoV-2 infektion før og under vaccinationsprogram – tilfælde bekræftet ≥14 dage efter dosis 2
	Sekundær Slutpunkt	VE-7d/14d nej-nej/ja SARS-Cov 2 - Alvorlig	Alvorlig COVID-19: forekomst pr. 1000 personår af opfølgning hos deltagere enten (1) uden eller (2) med og uden tegn på tidligere SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregime – tilfælde bekræftet enten (1) ≥7 dage efter dosis 2 eller (2) ≥14 dage efter dosis 2
Databaselås	14. november 2020		
<u>Resultater og analyse</u>			
Analysebeskrivelse Primær Analyse			
Analysespopulation	Per protokol, evaluerbar effektivitetspopulation		
Effektestimat pr sammenligning VE=100x (1- IRR) IRR= caseN/gruppeN Troværdigt interval for VE blev beregnet ved hjælp af en beta-binomial model med tidligere beta (0,700102, 1) justeret for overvågningstid., Posterior sandsynlighed (Pr) blev beregnet ved hjælp af en beta-binomial model med tidligere beta (0,700102, 1) justeret for overvågningstid.	Primær endepunkt	VE-7d-no-SARS CoV-2 Evaluerbar effektivitetspopulation	Sager i Aktiv arm N=8/18198 Tilfælde i Placebo-arm N=162/18325
		Vaccine Effektivitet VE %	95,0
		95% troværdig Interval	90,3, 97,6
		Pr (VE >30 % data)	>0,9999
	Co-Primær	VE-7d-nej/ja SARS-CoV-2 Evaluerbar effektivitetspopulation	Sager i Aktiv arm N=9/18559 Tilfælde i Placebo-arm N=169/18708
		Vaccineeffektivitet VE %	94,6
		95% troværdig Interval	89,9, 97,3

		Pr (VE >30% data) >0,9999	
	Sekundært endepunkt	VE-14d-no- SARS CoV-2	Sager i Aktiv arm N=8/18175 Tilfælde i placeboarm N= 139/18261
		Vaccineeffektivitet VE %	94,2
		95% troværdig Interval	88,7, 97,2
		Pr (VE >30% data) >0,9999	
	Sekundært endepunkt	VE-14d-nej/ja SARS-CoV-2	Sager i Aktiv arm N=8/19965 Tilfælde i Placebo-arm N= 144/20171
		Vaccineeffektivitet VE %	94,4
		95% troværdig Interval	89,1, 97,3
		Pr (VE >30% data) >0,9999	
	Sekundært endepunkt	VE-7d-no-SARS CoV-2-almindelig	Sager i Aktiv arm N=1/18198 Tilfælde i placeboarm N= 3/18325
		Vaccineeffektivitet VE %	66,4
		95% troværdig Interval	-124,8, 96,3
		Pr (VE >30% data) 0,7429	
Noter	Undergruppeanalyser understøtter de overordnede resultater, fx ser ældre og patienter med risikofaktorer også ud til at være beskyttet.		

2.5.3. Diskussion om klinisk effekt

Design og gennemførelse af kliniske undersøgelser

Effektiviteten af den udvalgte vaccine BNT162b2 blev undersøgt i et pivotalt forsøg, BNT162-02-studie.

Dette er et fase 1/2/3, multicenter, multinationalt, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindt, dosisfund, vaccinekandidat-effektivitet og sikkerhedsundersøgelse i forsøgspersoner, der er raske eller har klinisk stabile komorbiditeter. Sikkerheds- og immunogenicitetsdata genereret under fase 1-delen af denne undersøgelse understøttede udvælgelsen af BNT162b2 ved 30 yg, som et prime/boost-regime (adskilt med 21 dage) som vaccinekandidat til at fortsætte i fase 2/3.

Fase 2/3 blev designet til at evaluere effektiviteten af BNT162b2 og til at give yderligere sikkerheds- og immunogenicitetsdata i en større population. Undersøgellesdesignet for det pivotale fase 3-studie er generelt acceptabelt og i overensstemmelse med gældende retningslinjer. I fase 2/3-delen blev cirka 44.000 deltagere ligeligt randomiseret og skulle modtage 2 doser af COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo adskilt med 21 dage. Effektanalyserne omfattede deltagere, der modtog deres anden vaccination inden for 19 til 42 dage efter deres første vaccination. Deltagerne er planlagt til at blive fulgt til

op til 24 måneder efter dosis 2, til vurdering af sikkerhed og effekt mod COVID-19. Det er en observer-blinde undersøgelse, som anses for acceptabel, da placebo og vaccine var forskellige i udseende. Randomisering og blinding blev anset for acceptable.

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier er acceptable, og undersøgelsespopulationen anses for at være repræsentativ for målpopulationen for vaccination, herunder personer med højere risiko for alvorlig sygdom, dvs. alder over 65 år (>20 % uden øvre aldersgrænse) og relevante underliggende sygdomme (46 %, fx fedme, kroniske lungesygdomme, diabetes, hypertension og hjerte-kar-sygdomme).

Immunkompromitterede forsøgspersoner og gravide eller ammende kvinder blev udelukket fra undersøgelsen.

Forsøgspersoner med kendt stabil infektion med HIV, HBV, HCV kunne tilmeldes. Yderligere personer, der havde tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose af COVID-19 blev udelukket, da den naturlige infektion ville påvirke vaccinnens immunogenicitet.

Undersøgelsen blev hovedsagelig rekrutteret i USA, men andre steder verden over blev også inkluderet.

Det primære endepunkt (laboratoriebekræftet symptomatisk COVID-19 hos deltagere uden serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 7 dage efter modtagelse af den anden dosis og derefter hos alle deltagere uanset serostatus) anses for relevant for formålet med at fastslå vaccinnens effektivitet.

SARS-CoV-2 genomisk RNA er blevet påvist i næsepodningsprøver ved hjælp af Cepheid Xpert Xpress SARS CoV-2 PCR-assay på GeneXpert Molecular Diagnostic System. Denne metode detekterer 2 strukturelle gener af SARS-CoV-2: E og N2. En validering af denne metode blev udført, og derudover blev testen udstedt en EUA af FDA. For at vurdere den analytiske detektionsgrænse blev der brugt levende virus og kommerciel kontrol (AccuPlex™ SARS-CoV-2). Klinisk sensitivitet og specificitet blev evalueret i sammenligning med resultater opnået ved hjælp af en anden FDA-autoriseret real-time RT-PCR-metode med positive eller negative kliniske prøver og præ-pandemiske prøver. Resultaterne viste, at Cepheid Xpert Xpress PCR-analyse er en følsom og specifik metode til påvisning af SARS-CoV-2 RNA i næsepodninger. Den positive andel af selvpodning svarer til podning på stedet, 3,7 % og 4,7 % positiv fra henholdsvis selvpodning og podning på stedet i BNT162b2-gruppen.

Det tredje primære sekundære endepunkt evaluerede vaccinnens effektivitet mod alvorlige tilfælde af sygdommen (defineret som bekræftet COVID-19 med tilstedeværelsen af mindst et af foruddefinerede sværhedskriterier) for at bestemme, om vaccinen reducerede forekomsten af bekræftet alvorlig COVID-19 hos deltagere uden serologisk eller virologisk bevis for tidligere SARS-CoV-2-infektion, 7 til 14 dage efter den anden dosis. Forebyggelse af alvorlig sygdom er et vigtigt endepunkt, men den relative sjældenhed af alvorlige tilfælde ville kræve enten en meget stor undersøgelsespopulation og/eller en meget lang undersøgelsesvarighed for at være sikker på at opnå tilstrækkelig statistisk styrke. Derfor er det acceptabelt som et sekundært endepunkt.

De sekundære og eksplorative endepunkter for immunogenicitet anses for acceptable.

Dette er en begivenhedsdrevet undersøgelse. Denne case-drevne tilgang anses for passende, da antallet af akkumulering af sager ikke var sikker, hvilket kunne tillade en hurtig vurdering af effektiviteten i tilfælde af en høj angrebsrate. Med antagelser om en sand VE på 60 % efter den anden dosis af forsøgsprodukt, vil i alt ca. 164 første bekræftede COVID-19 sygdomstilfælde give 90 % kraft til at konkludere ægte VE >30 % med høj sandsynlighed, hvilket muliggør tidlig stop for effekt på 1A. Randomiseringsproceduren anses for passende til at kontrollere forstyrrende faktorer.

De statistiske metoder er generelt acceptable. Den anvendte Bayesianske tilgang forventes ikke at påvirke beslutningerne fra hypotesetestproceduren. For at sikre ensartethed og let fortolkning vil Clopper Pearson-konfidensintervallerne blive inkluderet i produktresuméet i stedet for de Bayesianske troværdige intervaller. Af de fire på forhånd planlagte interimanalyser blev der kun udført én, og den endelige analyse blev også indsendt. Disse analyser giver meget konsistente resultater med VE langt fra nulhypotesens grænse

på 30 %. Konfidensintervaller blev ikke justeret for multiplicitet, hvilket anses for acceptabelt i dette sammenhæng.

Selvom det kunne argumenteres for, at alfa kunne allokere i overensstemmelse med et gruppesekventielt design, da der ikke er blevet udført en fejlslagen foreløbig analyse, kan alfaen allokere til den foreløbige analyse genbruges til den endelige analyse. Derfor kunne den endelige analyse være udført på fuldt alfa-niveau, og dækningssandsynligheden for det "naive" konfidensinterval anses derfor for at være korrekt.

De foreløbige og endelige analyser udføres i en evaluerbar effektpopulation af deltagere, som modtager de to doser inden for det foruddefinerede vindue og ekskluderer forsøgspersoner med andre større protokolafvigelse, for at opnå et best-case estimat af vaccins effektivitet. Denne tilgang kan dog resultere i skævhed på grund af udelukkelse af forsøgspersoner. Af denne grund vurderer sensitivitetsanalyser VE baseret på alle laboratoriebekræftede tilfælde med symptomdebut på et hvilket som helst tidspunkt efter den første dosis (dosis 1 all-tilgængelig effektpopulation) og 7 dage efter den anden dosis (dosis 2 alle-tilgængelige effektpopulation) er udført uden at udelukke deltagere med større protokolafvigelse.

Samlet set anses undersøgelsesrapporten inklusive den endelige analyse for at være tilstrækkelig. Dette er ikke den endelige rapport for undersøgelsen, da undersøgelsen forventes at fortsætte i i alt 24 måneder.

Basisdata

På skæringsdatoen den 14. november 2020 var dispositionen af de 38.000 deltagere ens i BNT162b2- og placebogruppen. Samlet set modtog 0,2 % af deltagerne ikke undersøgelsesvaccine. En lille procentdel af deltagerne afbrød studievaccinen efter dosis 1 og før dosis 2 (0,6%). Årsagerne til afbrydelsen var også afbalancerede. De hyppigst rapporterede årsager til afbrydelse omfattede: opfylder ikke længere berettigelseskriterierne (0,3 % BNT162b2; 0,4 % placebo; den mest almindelige årsag var tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose af COVID-19), tilbagetrækning af deltager og AE'er (0,1 % i begge tilfælde) behandlingsgrupper).

Fordelingen af demografi og andre baseline-karakteristika var ens mellem begge arme blandt deltagere uden tegn på infektion op til 7 dage efter dosis 2 i den endelige analyse af evaluerbar effektpopulation. Samlet set var de fleste deltagere hvide (82,8 %) og ikke-spansktalende/ikke-latinske (72,7 %) (26,8 % af latinamerikansk/latinsk etnicitet), medianalderen var 52,0 år, og cirka 49 % var kvinder. Der var 42,6 % af deltagerne i den ældre aldersgruppe (>50 år), 26 % af deltagerne over 65 år og 0,7 % (112 forsøgspersoner) af deltagerne unge (12-17 år). I aldersgrupperne 75-85 år og >85 år var henholdsvis 837 og 5 deltagere blevet vaccineret med BNT162b2 (Dosis 2 all-available effekt).

På tværs af begge behandlingsgrupper havde 20,5 % nogen form for komorbiditet (i henhold til Charlsons komorbiditetsindeks). De hyppigst rapporterede komorbiditeter var diabetes (med og uden kroniske komplikationer, 8,4 %) og lungesygdomme (7,8 %) og blev rapporteret med lignende frekvenser i hver gruppe. Overvægtige deltagere udgjorde 35,1 % af sikkerhedspopulationen. Samlet set var 120 forsøgspersoner HIV-positive og var jævnt fordelt mellem behandlingsgrupper.

Effektdata og yderligere analyser

Populationen til analysen af det primære effektmål inkluderede 36.621 deltagere på 12 år og ældre (18.242 i vaccinegruppen og 18.379 i placebogruppen), som ikke havde tegn på tidligere infektion med SARS-CoV-2 gennem 7 dage efter den anden dosis.

Den første foreløbige analyse for vaccineeffektivitet (VE) blev udført den 8. november 2020 af et IDMC. Dataskæringsdatoen var 04-nov-2020, hvor der i alt blev påløbet 94 bekræftede COVID-19-tilfælde. Der var 4 COVID-19-tilfælde i BNT162b2-gruppen sammenlignet med 90 COVID-19-tilfælde rapporteret i

placebo gruppe. Disse data gav en vaccineeffektivitet på 95,5 % (95 % CI: 88,8 %, 97,5 %) blandt deltagere uden tegn på infektion op til 7 dage efter dosis 2 og en >99,99 % posterior sandsynlighed for den sande vaccineeffektivitet større end 30 % betinget af tilgængelige data. Deltagere inkluderet i den første interimanalyse blev også inkluderet i den endelige analyse.

Datoen for data cut-off for den endelige effektanalyse var den 14. november 2020, hvor i alt 170 bekræftede COVID-19 tilfælde blev påløbet.

Den beskyttende virkning hos forsøgspersoner uden forudgående tegn på SARS-CoV-2-infektion fra 7 dage efter dosis 2 var høj, 95,0 % (95 % CI: 90,0; 97,9) i den primære effektpopulation (8 tilfælde og 162 tilfælde i BNT162b2 og henholdsvis placebo-grupper). Den posteriore sandsynlighed på >99,99 % for den sande VE større end 30 % opfyldte det forud specificerede succeskriterium på >98,6 % for dette endepunkt.

Blandt deltagere uden tegn på SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregimen var VE mod bekræftet COVID-19, der opstod mindst 14 dage efter dosis 2, 94,2 %, 95 % CI (88,7 %, 97,2 %) (8 og 139 tilfælde i henholdsvis BNT162b2- og placebo-grupperne) med en posterior sandsynlighed (VE>30%/data) på >99,99%.

Lidt flere forsøgspersoner i placebo-gruppen havde symptomer på COVID-19 uden at være et bekræftet tilfælde af PCR. Dette afspejles også i lidt flere forsøgspersoner i placeboarmen, hvor resultatet ikke er tilgængeligt fra podepinden. Sensitivitetsanalyse af manglende laboratoriedata blev udført for det primære endepunkt med de tilgængelige data, idet det antages en højere end den observerede tilfælderate ved imputering af manglende effekt-endepunkter kun fra deltagere i BNT162b2-gruppen, for at afspejle potentielt ukendte manglende ikke tilfældige (MNAR) effekter som er ugunstige for undersøgelsens effektivitetsresultater. Der blev udført 500 imputationer, der blev genereret ved hjælp af SAS PROC MI Fully Conditional Specification (FCS) metode. Hver imputation udfyldte de manglende laboratorieresultater baseret på en logistisk regressionsmodel på fagniveau. VE efter imputation var over 80% også med op til 15 gange stigning i positivitetsraten anvendt på BNT162b2-gruppen. Derfor er der ingen bekymring for, at denne lille ubalance har introduceret nogen væsentlig skævhed til resultaterne præsenteret nedenfor.

2-dosis skemaet anses for berettiget både baseret på immunresponsen og på de faktiske effektresultater. I dosis 1 all-available efficacy (mITT) population, uanset tegn på infektion før eller under vaccinationsregimet, forekom 50 tilfælde af COVID-19 efter dosis 1 i BNT162b2-gruppen (n=21.314 forsøgspersoner) sammenlignet med 275 tilfælde i placebo-gruppe (n=21.258 forsøgspersoner). Især i BNT162b2-gruppen forekom de fleste tilfælde (36/(50)) før dosis 2. Den estimerede VE mod bekræftet COVID-19, der opstod efter dosis 1, var 82 % (2-sided 95 % CI: 75,6 %, 86,9 %) , med en estimeret VE på 52,4 % (2-sided 95 % CI: 29,5 %, 68,4 %) mod bekræftet COVID 19, der forekommer efter dosis 1, men før dosis 2.

De kumulative incidenskurver for den første COVID-19-forekomst efter dosis 1 (all-tilgængelig effektpopulation) viste, at COVID-19-sygdomsdebut synes at forekomme på samme måde for både BNT162b2- og placebo-grupper indtil ca. 14 dage efter dosis 1, hvorefter kumulative kurver divergerer med flere tilfælde, der akkumuleres i placebo-gruppen end i BNT162b2-gruppen. Under opfølgningstiden på ca. 2 måneder efter dosis 2 er den kumulative BNT162b2-kurve stabil, hvilket ikke tyder på aftagende beskyttelse. En længere opfølgning er nødvendig for at undersøge varigheden af vaccins effektivitet til at beskytte mod sygdommen.

For begge primære endepunkter blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i VE efter undergruppe efter aldersgruppe, land, etnicitet, køn eller race i populationen af dosis 2 evaluerbar effekt, med VE-estimer, der varierede fra 91,2 % til 100,0 %. Effektiviteten var konsistent på tværs af relevante undergrupper.

Resultaterne hos ældre har stor betydning, da stigende alder er en identificeret risikofaktor for alvorlig sygdom og død. Resultaterne fra denne undersøgelse er derfor betryggende, hvilket tyder på en høj beskyttende effekt hos forsøgspersoner ≥65 år (95 %, 95 % CI: 66,8; 99,9). Der var ingen indikation af

faldende effekt hos forsøgspersoner ≥ 75 år, selvom antallet af tilfælde var lille (0 i vaccinegruppen og 5 i placebo). Derudover er antallet af forsøgspersoner > 85 YOA meget begrænset (5 forsøgspersoner), hvorfor indvirkningen af immunosenescens på vaccins effektivitet hos disse meget gamle individer forbliver usikker.

Blandt deltagere uden forudgående bevis for SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregime, VE for deltagere med risiko for svær COVID-19 inklusive dem med 1 eller flere komorbiditeter, der øger risikoen for svær COVID-19 (f.eks. astma, overvægtige med kropsmasseindeks (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension) var 95,3 % sammenlignet med 94,7 % for dem, der ikke var i risiko. VE for deltagere ≥ 65 år og i risikogruppen var 91,7 % sammenlignet med 100 % for dem ≥ 65 år og ikke i risiko. VE var ens hos overvægtige (95,4%) og ikke-overvægtige (94,8%) deltagere. VE efter komorbiditetsstatus er som følger: kardiovaskulær (VE 100,0 (-0,8, 100,0)), Kronisk lungesygdom (93,0 (54,1, 99,8)), diabetes (94,7 (66,8, 99,9)), hypertension (95,4 (92,4) %).

Alvorlige sygdomstilfælde var ualmindelige i undersøgelsen: 1 tilfælde i vaccinegruppen og 4 tilfælde i placebogruppen (et tilfælde i den alle evaluerbare population) efter 7 dage efter anden vaccination. Ingen af de alvorlige tilfælde var baseline positive for SARS-CoV-2.

I den evaluerbare effektpopulation, forsøgspersoner uden bevis for tidligere SARS-CoV-2-infektion, var den estimerede VE mod svær COVID-19, der opstod mindst 7 dage efter dosis 2, 66,4 % (95 % CI: -124,8 %: 96,3 %). Den bageste sandsynlighed for den sande VE større end 30 % er 74,29 % (7 dage) og 74,32 % (14 dage), hvilket ikke opfyldte det forud specificerede succeskriterium for dette endepunkt, derfor kan der ikke drages nogen pålidelig konklusion på dette stadium. Mens data om svær COVID-19 er begrænsede, er erfaringen med andre vacciner (rotavirus- og influenzavacciner med kendt effekt mod mild sygdom, men bedre effekt mod alvorlig sygdom) kombineret med den høje observerede vaccineeffektivitet observeret for BNT162b2 i alle COVID-19 tilfælde i populationer med enhver komorbiditet giver sikkerhed for, at vaccinen sandsynligvis vil forhindre alvorlig sygdom. Der mangler dog i øjeblikket et præcist skøn over dens beskyttende effekt. Den endelige undersøgelsesrapport kan indeholde yderligere data i det omfang, undersøgelsen fortsættes på en randomiseret måde med en placebogruppe.

Det andet primære endepunkt - VE hos deltagere med og uden forudgående tegn på SARS-CoV-2-infektion - gav lignende resultater som det i befolkningen, eksklusive dem uden tegn på tidligere infektion. Analysen er dog i høj grad drevet af hændelser hos forsøgspersoner uden tegn på forudgående infektion og giver derfor ikke yderligere information.

Det er ikke muligt at konkludere om vaccineeffektivitet hos forsøgspersoner med tidligere COVID-19 eller tegn på infektion med SARS-CoV2, fordi kun et lille antal forsøgspersoner blev fundet at være seropositive ved baseline (ca. 550 i hver vaccine- og placebogruppe), og kun 2 tilfælde af sygdom blev rapporteret i denne undergruppe (1 i hver gruppe). Yderligere data kan blive tilgængelige, efterhånden som forsøget skrider frem, men det er usandsynligt, at undersøgelsen vil være i stand til at levere afgørende beviser af en række årsager (f.eks. er det meget sandsynligt, at antallet af seropositive forsøgspersoner forbliver begrænset, og at der vil være en lavere forekomst af sygdom hos seropositive placebo-modtagere sammenlignet med seronegative placebo-modtagere på grund af eksisterende delvis beskyttelse). Omfanget af yderligere beskyttelse hos seropositive personer er i øjeblikket usikkert. Effektivitetsundersøgelser kan give os nogle oplysninger om denne henseende.

Genomsekventering af SARS-CoV-2-stammerne i BNT162b2-vaccinen og placebogrupperne er ikke blevet udført. Dette arbejde er dog planlagt af ansøgeren.

Den primære analyse af effektiviteten blev udført, da det foruddefinerede antal af 164 COVID-19 tilfælde havde fundet sted. Dette svarer til ca. 1,5 måneders median varighed af opfølgningstid efter fuldførelse af det fulde vaccinationsprogram. Derfor er tilgængelige effektdata begrænset med hensyn til opfølgningsvarighed, og effektiviteten af vaccinen over længere tid forbliver ukendt. Data forventes at blive tilgængelige efter godkendelse.

Immunresponser i form af neutraliserende antistoffer blev målt i fase 1 og 2 delen af undersøgelsen. Samlet set er immunresponserne målt i fase 1- og fase 2-delen af det pivotale studie konsistent og i overensstemmelse med fase 1-studiet BNT162-01 resultaterne. Som forventet var både neutraliserende antistofniveauer og S-proteinbindende antistofniveauer højere i det yngste aldersstratum sammenlignet med det ældre aldersstratum. Serumtitre hos vaccinerede forsøgspersoner var numerisk højere sammenlignet med humane rekonvalescentsera, op til 1 måned efter dosis 2. Der er på nuværende tidspunkt ingen etableret sammenhæng mellem beskyttelse.

Der blev givet meget begrænsede resultater efter baseline serostatus, men opdaterede immunogenicitetsdata forventes at blive tilgængelige.

Cellemedierede immunresponser blev påvist i fase 1-delen af undersøgelsen såvel som i den anden fase 1/2-undersøgelse BNT162-01, men kun i en lille gruppe af forsøgspersoner. Der blev vist en klar Th1-polariseret respons, dvs. IFN γ /IL-2 ICS og begrænset IL-4 ICS, hvilket er betryggende mht. manglende VAED.

I alt var 14 unge i alderen 12-15 år inkluderet i vaccinegruppen og 13 i placebogruppen, og 52 unge i alderen 16-17 år i vaccinen og 55 i placebogruppen. Vaccineeffektiviteten kunne ikke estimeres for disse forsøgspersoner, da der ikke blev rapporteret nogen tilfælde af sygdom. Ingen immunresponsdata er tilgængelige. Imidlertid er ekstrapolering af effekt mulig fra unge voksne, fordi fra et immunsystemperspektiv adskiller unge sig ikke fra unge voksne, og der er derfor ingen grund til at tro, at vaccinen ikke vil være lige så effektiv i det mindste i den aldersgruppe, der foreslås for den aktuelle indikation (>16 år).

Ved skæringsdatoen (14. nov. 2020) blev 120 HIV-positive personer vaccineret med BNT162b2. Immunogenicitet og effektdata er ikke tilgængelige på nuværende tidspunkt, men vil blive givet efter godkendelse.

Yderligere effektdata er nødvendige i forbindelse med en betinget MA

Den endelige kliniske undersøgelsesrapport for undersøgelse C4591001 indsendes senest i december 2023 og er underlagt en specifik forpligtelse fastsat i MA.

2.5.4. Konklusioner om klinisk effekt

Fremragende vaccineeffektivitet (forebyggelse af symptomatisk COVID-19) blev vist hos forsøgspersoner uden tegn på tidligere SARS-Cov2-infektion (VE 95,0 % (95 % CI: 90,3 %, 97,6 %), hvilket var konsistent på tværs af relevante undergrupper. Det er sandsynligt, at vaccine beskytter også mod alvorlig COVID-19, selvom disse hændelser var sjældne i undersøgelsen, og der kan ikke drages statistisk sikker konklusion. Det vides på nuværende tidspunkt ikke, om vaccinen beskytter mod asymptomatisk infektion eller dens indvirkning på virusoverførsel. Beskyttelsens varighed er ikke kendt.

CHMP anser følgende foranstaltninger for nødvendige for at imødegå de manglende effektdata i forbindelse med en betinget MA:

- Den endelige kliniske undersøgelsesrapport indsendes senest i december 2023 og er underlagt en særlig forpligtelse fastsat i MA. Dette vil give langsigtede data.

Med hensyn til manglende data for at bekræfte effektiviteten i subpopulationer, der ikke blev undersøgt, eller hvis data er begrænset se venligst afsnit 2.7 og 3.3.

2.6. Klinisk sikkerhed

Kandidatvaccinen BNT162b2 med 30 µg givet to gange med 21 dages mellemrum blev vurderet et first-in-human (FIH) studie i april 2020 i Tyskland (BNT162-01), og et fase 1/2/3 studie (C4591001) blev påbegyndt kort efter i USA (USA). Sikkerhedsdatabasen for BNT162b2 består derfor af to fase 1-studier (BNT162-01 og C4591001) og et fase 2/3-studie, der stadig er i gang (C4591001).

Skæringsgrænsen for sikkerhedsdata inkluderet i denne vurdering er den 14. november 2020.

De to fase 1 forsøg (BNT162-01 og C4591001) er beskrevet i tidligere afsnit. Studie C4591001 blev oprindeligt startet som et fase 1/2-studie i USA og blev derefter ændret for at udvide til et globalt fase 3-studie.

Fase 2/3 af undersøgelse C4591001 inkluderede forsøgspersoner, der var stratificeret i to aldersgrupper: 18-55 år og >55-85 år. Fase 3-delen blev dog efterfølgende ændret (ændring af protokol 6. september 2020) til at inkludere forsøgspersoner fra 16 år i den yngre aldersgruppe (og derefter fra 12 år) og forsøgspersoner >85 år i den ældre aldersgruppe.

Bivirkninger blev indsamlet under fase 2/3-studiet fra underskrivelsen af det informerede konsensusdokument til og med 1 måned efter dosis 2 (besøg nr. 3). I alle opfølgingsbesøg, hvor der tages blodprøver for immunogenicitetsdata, blev eventuelle AE'er og SAE'er, alt efter hvad der var relevant, registreret i op til 48 timer efter hvert besøg. Immunogenicitetsopfølgning er planlagt til at finde sted i denne periode med besøg 1 måned, 6 måneder, 12 måneder og 24 måneder efter den første vaccination. AE'er er kategoriseret efter hyppighed, maksimal sværhedsgrad, alvor og forhold til undersøgelsesintervention ved brug af SOC og PT ifølge MedDRA. SAE'er registreres i op til 6 måneder efter dosis 2 (igangværende på tidspunktet for denne indsendelse). Derudover vil enhver potentiel COVID-19 sygdom føre til ekstra besøg efterfulgt af rekonvalescentbesøg. På skæringsdatoen 14. november-20. var den længste tilgængelige opfølgningstid 12-13 uger efter dosis 2 (N=780: N=382 BNT162b2 og N=398 placebo).

Samlet set inkluderede undersøgelsen fase 2/3-deltagere (N=43.448), som modtog mindst én dosis BNT162b2 (N=21.720) eller placebo (N=21.728), uanset varigheden af opfølgningen.

Vurderingen er baseret på følgende sikkerhedsdata (skæringsdato 14. november 2020):

- Fase 1: i) Studie C4591001 (N=72 enhver dosis af BNT162b2; N=12 BNT162b2 30µg; placebo N=18); ii) Undersøg BNT162-01 (N=60 enhver dosis af BNT162b2; N=12 BNT162b2 30 µg; placebo N=0).
- Fase 2/3 deltagere med en opfølgning y 2 måneder efter dosis 2 (N=19.037) af enten BNT162b2 (N=9531) eller placebo (N=9536). Denne delmængde udgør det centrale sikkerhedsdatasæt i denne vurdering.
- Alle tilmeldte fase 2/3 deltagere (N=43.448), der modtog mindst én dosis BNT162b2 (N=21.720) eller placebo (N=21.728), uanset varigheden af opfølgningen. I denne befolkning er det samlede antal forsøgspersoner 16-17 år var 283 (N=138 BNT162b; N=145 placebo), og 100 deltagere var i alderen 12 til 15 år (N=100; 49 i BNT162b2-gruppen og 51 i placebogruppen).
- Fase 2/3 deltagere (N=37.706) randomiseret før 9. oktober 2020, som fik BNT162b2 (N=18.860) eller placebo (N=18.846). Disse forsøgspersoner havde en median opfølgningstid på 2 måneder efter dosis 2 (mindst 1 måned efter dosis 2). Blandt disse havde 1.148 forsøgspersoner en positiv SARS-CoV-2 baseline-status (vaccineret N=558; placebo N=590).
- Reaktogenicitet blev evalueret baseret på en undergruppe af forsøgspersoner i fase 2/3-studiet, dvs. 8.183 (N=4.093 BNT162b2; N=4.090 placebo), som rapporterede om lokale reaktioner, systemiske hændelser,

og brug af antipyretisk/smertemedicin i 7 dage efter hver dosis ved at bruge en e-dagbog. Otte forsøgspersoner i alderen 16-17 år blev inkluderet i denne undergruppe (BNT162b2 N=5; placebo N=3).

2.6.1. Patienteksponering

Fordeling og eksponering blev præsenteret for befolkningen med median opfølgning på 2 måneder og i hele befolkningen. Ud af de 37.796 forsøgspersoner i gruppen med medianopfølgning på 2 måneder, som blev randomiseret i undersøgelsen før 9. oktober 2020, blev 90 deltagere (0,2 %) ekskluderet fra sikkerhedspopulationen (89 modtog ikke undersøgelsesintervention, og 1 gav ikke informeret samtykke).

		BNT162b2 N = 18904	Placebo N = 18892
		N (%)	N (%)
Median opfølgning 2 måneder (mindst en måned efter dosis 2)	Randomiseret	18904 (100%)	18892 (100 %)
	Vaccineret med dosis 1	18858 (99,8%)	18849 (99,8 %)
	Vaccineret med dosis 2	18553 (98,1)	18534 (98,1 %)
HIV-positiv		59	61
Opfølgning $\geq$ 2 måneder efter dosis 2		9531 (50,5 %)	9536 (50,6 %)
Opfølgning $\geq$ 10 til < 12 uger efter dosis 2		2853 (15,1 %)	2809 (14,9 %)
Opfølgning $\geq$ 12 til < 14 uger efter dosis 2		382 (2,0 %)	398 (2,1 %)

For dosis 1 fik tre deltagere randomiseret til placebogruppen BNT162b2, og to deltagere randomiseret til BNT162b2 gruppen fik placebo. For dosis 2 fik fire deltagere randomiseret til placebogruppen BNT162b2, og fem deltagere randomiseret til BNT162b2 gruppen fik placebo.

Størstedelen af deltagerne modtog dosis 2 mellem 19 og 23 dage efter dosis 1 i BNT162b2- (93,1 %) og placebo- (92,9 %) grupper.

Samlet set var 0,3 % af deltagerne hiv-positive og var jævnt fordelt mellem behandlingsgrupper. Bemærk, at hiv-positive deltagere var inkluderet i sikkerhedspopulationen og er vist som en del af undersøgelsens demografi og disposition, men at de ikke havde sikkerhedsdata tilgængelige til at bidrage til sikkerhedsanalyserne på tidspunktet for data cut-off.

I alt 1145 individer af sikkerhedspopulationen var SARS-CoV-2 seropositive ved baseline.

En høj eksponeringsrate på 99,8 % for den første dosis blev nået i både vaccine- og kontrolarm, og et lille antal individer blev trukket tilbage efter den første dosis, hvilket førte til en høj eksponeringsrate for den anden dosis i begge undersøgelsesarme (98,2 % og 98,1 %). Årsager til udmeldinger (henholdsvis 1,0 % og 1,4 %) var i de fleste tilfælde udmeldinger fra deltagerens side eller tab til opfølgning.

Der var ingen klinisk betydningsfulde forskelle i sikkerhedspopulationen efter aldersgruppe, baseline SARS CoV-2-status, etnicitet, race eller køn.

Tabel 14 Sikkerhedspopulation, efter baseline SARS-CoV-2-status - ~38000 forsøgspersoner for fase 2/3 Analyse

Baseline SARS-CoV-2 Status		Vaccine Group (as Administered)		
		BNT162b2 (30 µg) n ^a	Placebo n ^a	Total n ^a (%)
Positive	Randomized ^b			1148
	Vaccinated	557	588	1145 (99.7)
	Safety population	557	588	1145 (99.7)
	HIV-positive	12	8	20 (1.7)
	Excluded from safety population			3 (0.3)
	Reason for exclusion			
	Subject did not receive study vaccine			3 (0.3)
Negative	Randomized ^b			35764
	Vaccinated	17885	17858	35743 (99.9)
	Safety population	17884	17858	35742 (99.9)
	HIV-positive	43	50	93 (0.3)
	Excluded from safety population			22 (0.1)
	Reason for exclusion			
	Subject did not receive study vaccine			21 (0.1)
	Did not provide informed consent			1 (0.0)

Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.
 Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
 Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
 a. n = Number of subjects with the specified characteristic, or the total sample.
 b. This value is the denominator for the percentage calculations.
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:49) Source Data: adsl Table Generation: 18NOV2020 (07:27)
 (Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
 ./nda2_unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adsl s003 saf pop bs p3

Disposition, eksponering og abstinensprofilen for hele undersøgelsespopulationen var sammenlignelig med gruppen, der blev randomiseret før 9. oktober 2020 med median opfølgning på 2 måneder.

Blandt de 37.706 forsøgspersoner med en medianopfølgning på 2 måneder havde 50,6 % y2 måneders varighed af opfølgning efter dosis 2 og 91,6 % havde en varighed af opfølgningstid på y1 måned efter dosis 2. Omkring 3000 personer har allerede en opfølgning på mindst 10 uger efter dosis 2. Opdateringer, herunder yderligere sikkerhedsdata samt vurdering af forskellene i sikkerhedsprofil i den længere opfølgning sammenlignet med det indledende sikkerhedsdatasæt, hvis nogen, skal gives, når mere modne data vil være tilgængelige.

Seks måneder efter dosis 2-opfølgningsdata fra de første ~6000 forsøgspersoner forventes i slutningen af februar 2021, og dette vil tillade en relevant diskussion om sikkerhedsprofilen i forhold til det oprindelige datasæt.

Baseret på populationen med en medianopfølgning på 2 måneder, anses demografiske karakteristika for at være velafbalancerede mellem vaccine og placeboarm. De fleste inkluderede forsøgspersoner var hvide (83 %) med en medianalder på 52 år. Der ses en afbalanceret fordeling med hensyn til køn (51 % mænd, 49 %

kvinde). Den yngre og ældre aldersgruppe var henholdsvis 57,8 % og 42,2 % af deltagerne.

Inden for hver aldersgruppe var de fleste demografiske karakteristika ens i BNT162b2- og placebogrunderne. Det skal bemærkes, at 35% af individerne var overvægtige i begge undersøgelsesarme. På tværs af begge behandlingsgrupper havde 20,7 % nogen form for komorbiditet.

Antallet af forsøgspersoner med en Charlson-komorbiditetsdiagnose var afbalanceret i begge undersøgelsesarme (20%). Mest udbredt var diagnoserne diabetes mellitus (7,8 %) og KOL (7,8 %) efterfulgt af forsøgspersoner, der viste enhver form for malign sygdom (3,9 % i vaccine og 3,5 % i placebogruppen). Andre diagnoser var rigelige med ≥ 1 % i begge undersøgelsesarme (population med en medianopfølgning på 2 måneder). I populationen med en opfølgning ≥ 2 måneder var Charlsons co-morbiditetsdiagnoser ens.

Den demografiske fordeling var noget anderledes, når man sammenlignede seropositive og seronegative individer, idet man observerede en medianalder på 43 år hos seropositive og 52 år hos seronegative individer. Desuden dækkede den seropositive gruppe en højere andel af overvægtige personer (42,2 % mod 34,7 %). Demografiske karakteristika i hele befolkningen var sammenlignelige med dem, der blev set i befolkningen med en median opfølgningstid på 2 måneder.

2.6.2. Reaktogenicitet

Reaktogenicitet blev evalueret i en undergruppe af fase 2/3-studiet med 8.183 forsøgspersoner (BNT162b2 n=4093; placebo n=4090) fra begge aldersgrupper (16 til 55 og >55 år), som modtog BNT162b2 eller vaccine ifølge foreslået doseringsregime. Det skal bemærkes, at antallet af forsøgspersoner i alderen 16-17 år inkluderet i denne undergruppe var begrænset (n=8; BNT162b2 n=5; placebo n=3). Efter hver dosis rapporterede forsøgspersonerne alle lokale reaktioner, systemiske hændelser, inklusive brug af febernedsættende/smertemedicinske medicin i 7 dage, ved at bruge en e-dagbog (skæringsdato 14. nov. 20).

Lokale reaktioner

Den hyppigst rapporterede lokale reaktion blandt forsøgspersonen, der fik BNT162b2, var smerter på injektionsstedet, som forekom lidt mere almindeligt blandt forsøgspersoner 16-55 år (N=2291 [83,1 %] efter dosis 1; N=2098 [77,8 %] efter Dosis 2) sammenlignet med dem >55 år (N=1802 [71,1 %] efter dosis 1; N=1660 [66,1 %] efter dosis 2). I placebogruppen blev smerter på injektionsstedet efter dosis 1 og 2 rapporteret med en lavere frekvens (16-55 [14,0 % og 11,7 %]; >55 [9,3 % vs. 7,7 %]).

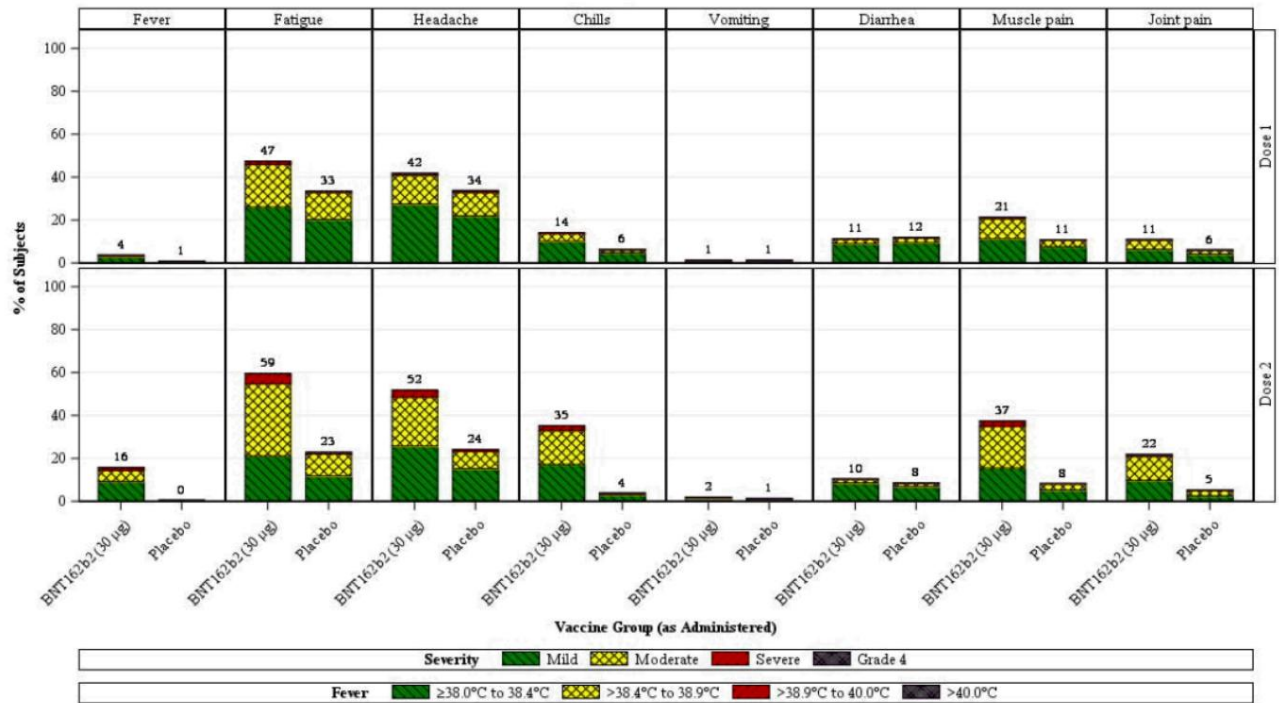
Der var ingen forskel i hyppigheden af rødme og hævelse på injektionsstedet efter de to doser af BNT162b2. Rødme forekom hos omkring 5-7 % i begge aldersgrupper (16-55 [4,5 % efter dosis 1, 5,9 % efter dosis 2]; >55 [4,7 % efter dosis 1, 7,2 % efter dosis 2]). Hævelse blev også rapporteret hos omkring 5-7 % af forsøgspersonerne i begge aldersgrupper (16-55 [5,8 % efter dosis 1, 6,3 % efter dosis 2]; >55 [6,5 % efter dosis 1, 7,5 % efter dosis 2]). I placebogruppen blev rødme og hævelse rapporteret sjældent i begge aldersgrupper ($\leq 1,2\%$).

Samlet set var størstedelen af lokale reaktioner milde eller moderate i sværhedsgrad, ingen grad 4-reaktioner blev rapporteret. Alvorlige lokale reaktioner ($\leq 0,7\%$) blev rapporteret sjældent i BNT162b2-gruppen efter hver dosis og var mere almindeligt rapporteret i den yngre gruppe. På tværs af aldersgrupper havde lokale reaktioner for BNT162b2-gruppen efter hver dosis en median debut mellem 1-3 dage (dag 1 var vaccinationsdagen), med en median varighed på 1-2 dage.

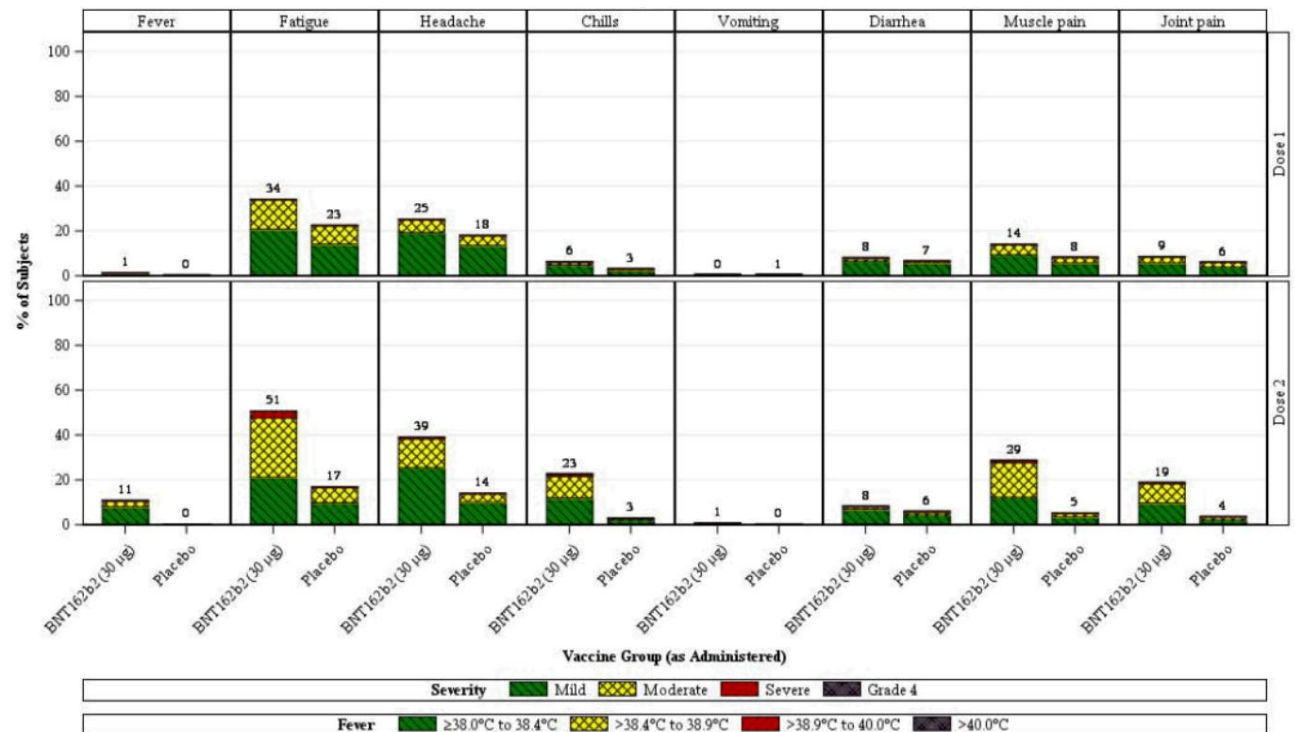
Ingen klinisk betydningsfulde forskelle i lokale reaktioner blev observeret af baseline SARS-CoV-2 status undergrupper. Men da den baseline SARS-CoV-2 positive undergruppe omfattede meget få deltagere (vaccineret n=154; placebo n=164), bør disse resultater fortolkes med forsigtighed.

Systemiske reaktioner

Tabel 15 Emner, der rapporterer systemiske hændelser, efter maksimal sværhedsgrad, inden for 7 dage efter Hver dosis, aldersgruppe 16-55 år – Reaktogenicitetsundersæt til fase 2/3-analyse – Sikkerhed Befolkning



Tabel 16 Emner, der rapporterer systemiske hændelser, efter maksimal sværhedsgrad, inden for 7 dage efter Hver dosis, aldersgruppe >55 år – reaktogenicitetsundersæt til fase 2/3-analyse – sikkerhed Befolkning



Systemiske hændelser blev generelt rapporteret hyppigere i BNT162b2-gruppen end i placebogruppen, for både aldersgrupper og doser. På tværs af aldersgrupper var median debutdag for alle systemiske hændelser efter hver dosis af BNT162b2 2-3 dage med en median varighed på 1 dag.

Systemiske hændelser var generelt øget i frekvens og sværhedsgrad i den yngre aldersgruppe sammenlignet med den ældre aldersgruppe, hvor hyppigheden og sværhedsgraden steg med antallet af doser (dosis 1 vs. dosis 2). Opkastning og diarré var undtagelser, med opkastning rapporteret ens sjældent i begge aldersgrupper og diarré rapporteret med lignende forekomster efter hver dosis. Systemiske hændelser i den yngre gruppe sammenlignet med den ældre gruppe, med frekvenser stigende med antallet af doser (dosis 1 vs. dosis 2), var: træthed, hovedpine, muskelsmerter, kulderystelser, ledsmerter og feber.

Efter både dosis 1 og dosis 2 var brugen af febernedsættende/smertestillende medicin lidt mindre hyppig i den ældre aldersgruppe (19,9 % mod 37,7 %) end i den yngre aldersgruppe (27,8 % vs. 45,0 %). Det skal bemærkes, at medicinforbruget steg i begge aldersgrupper efter dosis 2 sammenlignet med efter dosis 1. Brug af antipyretisk/smertemedicin var mindre hyppigt i placebogruppen end i BNT162b2-gruppen og var ens efter dosis 1 og dosis 2 hos de yngre og ældre placebogrupper (fra 9,8 % til 22,0 %).

Ingen klinisk betydningsfulde forskelle i systemiske reaktioner blev observeret af baseline SARS-CoV-2 status undergrupper, men som nævnt er data fra baseline SARS-CoV-2 positive forsøgspersoner begrænsede.

Samlet set er den rapporterede reaktogenicitet på linje med, hvad der kan forventes af enhver vaccine. De lokale og systemiske reaktioner var forbigående og af kort varighed, størstedelen var milde til moderate ved intensitet, og reaktionerne var mildere blandt ældre forsøgspersoner (>55 år).

2.6.3. Uønskede hændelser

I undergruppen af deltagere randomiseret før 9. oktober 2020 med median 2 måneders opfølgning efter dosis 2 (N= 37 586; fra dosis 1 til 1 måned efter dosis 2) og undergruppen af deltagere med mindst 2 måneders opfølgning Efter dosis 2 (N=19.067; fra dosis 1 til data cut-off 14 november 2020) var antallet af samlede deltagere, der rapporterede mindst 1 AE og mindst 1 relateret AE, højere i BNT162b2-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Denne tendens blev fortsat set gennem data-cut-off-datoen for alle tilmeldte deltagere (N=43.252; fra dosis 1 til data-cut-off-datoen 14. november 2020).

Samlet set kunne bivirkninger rapporteret fra dosis 1 til 7 dage efter dosis 1 og fra dosis 2 til 7 dage efter dosis 2 i vid udstrækning tilskrives reaktogenicitetsbegivenheder (se ovenfor). Denne observation giver en rimelig forklaring på de højere frekvenser af AE'er observeret samlet i BNT162b2-gruppen (26,7 %) sammenlignet med placebogruppen (12,2 %).

Blandt alle 43.448 tilmeldte deltagere inkluderet i sikkerhedsdatabasen op til data-cut-off-datoen, var få deltagere i BNT162b2-gruppen (0,2 %) og i placebogruppen (0,1 %) trukket tilbage på grund af bivirkninger.

Tabel 17 Antal (%) af forsøgspersoner, der rapporterer mindst 1 bivirkning fra dosis 1 til datoen skæringsdato (14. nov. 2020) – forsøgspersoner med 2 måneders opfølgningstid efter dosis 2 for fase

2/3 Analyse – Sikkerhedspopulation

Vaccine Group (as Administered)			
Adverse Event	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =9531) n ^b (%)	Placebo (N ^a =9536) n ^b (%)	Total (N ^a =19067) n ^b (%)
Any event	2044 (21.4)	1197 (12.6)	3241 (17.0)
Related ^c	1297 (13.6)	343 (3.6)	1640 (8.6)
Severe	105 (1.1)	69 (0.7)	174 (0.9)
Life-threatening	10 (0.1)	11 (0.1)	21 (0.1)
Any serious adverse event	57 (0.6)	53 (0.6)	110 (0.6)
Related ^c	2 (0.0)	0	2 (0.0)
Severe	32 (0.3)	33 (0.3)	65 (0.3)
Life-threatening	10 (0.1)	11 (0.1)	21 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Related ^c	0	0	0
Severe	0	0	0
Life-threatening	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Death	1 (0.0)	0	1 (0.0)

a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:28)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
./nda2_unblinded/C4591001 IA_P3_2MPD2/adae_s091_all_2mpd2_p23_saf

Samlet set oplevede 21,4 % / 12,6 % (vaccine/placebo) og 13,6 %/3,6 % mindst 1 AE og 1 relateret AE hos deltagere med 2 måneders opfølgning efter dosis 2. Det bemærkes, at hyppigheden af AE'er og relaterede AE'er er lavere sammenlignet med personer med en median opfølgning på 2 måneder (27%/12,5% og 20,8%/5,1%).

Hyppigheden af individer, der oplevede AE'er, var lidt højere hos de yngre sammenlignet med ældre individer (29,3 % og 23,8 % vaccinearm; 13,2 % og 11,7 % placeboarm). SAE'er og dødsfald var dog afbalanceret i begge undersøgelsesarme i begge aldersgrupper.

Hyppigheden af umiddelbare bivirkninger efter dosis 1 var lav hos deltagere med median 2 måneders opfølgning efter dosis 2 (0,4 %) og hele populationen (0,5 %), der hovedsagelig tilhørte SOC generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet, primært injektion webstedreaktioner. Ingen deltager rapporterede en øjeblikkelig allergisk reaktion på vaccine.

Alvorlige AE'er, SAE'er, AE'er, der førte til seponering, og dødsfald blev rapporteret med 1,1%, 0,6%, 0,0% og 0,0%, dvs. lavt og ligeligt fordelt i begge undersøgelsesarme. Der blev ikke set forskelle i forhold til hele befolkningen i forhold til aldersgrupper.

Hyppigheden af AE'er og relaterede AE'er var lidt højere i den SARS-CoV-2-negative gruppe sammenlignet med SARS-CoV-2-positive individer. Stratificering i henhold til serostatus i sikkerhedsgruppen median opfølgning 2 måneder afslører generelt meget lave antal af alvorlige AE'er, SAE'er og dødsfald.

Tabel 18 Antal (%) af forsøgspersoner, der rapporterer mindst 1 bivirkning fra dosis 1 til 1 Måned efter dosis 2, efter baseline SARS-CoV-2-status - ~38000 Emne til fase 2/3-analyse
– Sikkerhedspopulation Baseline SARS-CoV-2-status: Positiv

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =545) n ^b (%)	Placebo (N ^a =580) n ^b (%)
Any event	120 (22.0)	57 (9.8)
Related ^c	90 (16.5)	26 (4.5)
Severe	8 (1.5)	2 (0.3)
Life-threatening	2 (0.4)	0
Any serious adverse event	4 (0.7)	1 (0.2)
Related ^c	0	0
Severe	2 (0.4)	1 (0.2)
Life-threatening	2 (0.4)	0
Any adverse event leading to withdrawal	2 (0.4)	1 (0.2)
Related ^c	0	0
Severe	0	0
Life-threatening	1 (0.2)	0
Death	1 (0.2)	0

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.

Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.

a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.

c. Assessed by the investigator as related to investigational product.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)

(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:

./nda2_unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adae s091 pd2 bs p3 saf

Tabel 19 Antal (%) af forsøgspersoner, der rapporterer mindst 1 bivirkning fra dosis 1 til 1 Måned efter dosis 2, efter baseline SARS-CoV-2-status - ~38000 forsøgspersoner til fase 2/3
Analyse – Sikkerhedspopulation Baseline SARS-CoV-2 Status: Negativ

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =17841) n ^b (%)	Placebo (N ^a =17808) n ^b (%)
Any event	4837 (27.1)	2253 (12.7)
Related ^c	3742 (21.0)	911 (5.1)
Severe	205 (1.1)	105 (0.6)
Life-threatening	16 (0.1)	20 (0.1)
Any serious adverse event	97 (0.5)	80 (0.4)
Related ^c	3 (0.0)	0
Severe	54 (0.3)	47 (0.3)
Life-threatening	16 (0.1)	19 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	31 (0.2)	24 (0.1)
Related ^c	13 (0.1)	7 (0.0)
Severe	13 (0.1)	7 (0.0)
Life-threatening	1 (0.0)	4 (0.0)
Death	0	2 (0.0)

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
./nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adae_s091_pd2_bs_p3_saf

Der var 19.067 deltagere med mindst 2 måneders opfølgningstid efter dosis 2, og svarende til de 37.586 deltagere randomiseret før 9. oktober 2020 med en median på 2 måneders sikkerhedsopfølgning efter dosis 2, de fleste bivirkninger rapporteret efter dosis 1 op til Skæringsdatoen for sikkerhedsdata var reaktogenicitet, i SOC'er af:

- generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet (11,9 % BNT162b2 vs. 2,9 % placebo)
- lidelser i bevægeapparatet og bindevæv (5,5 % BNT162b2 vs. 2,1 % placebo)
- lidelser i nervesystemet (4,2 % BNT162b2 vs. 2,1 % placebo)
- infektioner og angreb (1,9 % BNT162b2 vs. 1,6 % placebo)
- gastrointestinale lidelser (2,6 % BNT162b2 vs. 1,8 % placebo).

I de yngre versus ældre BNT162b2 aldersgrupper var AE SOC'er:

- generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet (13,1 % vs. 10,4 %)
- lidelser i bevægeapparatet og bindevæv (6,0 % mod 4,9 %)

- forstyrrelser i nervesystemet (4,8 % mod 3,5 %)
- infektioner og angreb (1,9 % vs. 1,9 %)
- gastrointestinale lidelser (2,7 % mod 2,5 %)

Oftest forekommende hændelser af PT omfattede typiske vaccinerreaktioner såsom smerter på injektionsstedet, feber, træthed samt myalgi og artralgi. Lymfadenopati og kvalme forekom i henholdsvis 0,4 % og 0,6 % flere tilfælde i vaccinen sammenlignet med placeboarmen.

Beslægtede AE'er tilhørte generelt de samme SOC'er som beskrevet ovenfor, dvs. generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet (3426 tilfælde, 20,8%), muskel- og skeletreaktioner (1148 tilfælde, 6,1%) og nervesystemlidelser (979 tilfælde, 5,2%) og forekom generelt oftere i vaccinen end i placeboarmen (median opfølgning 2 måneder). Alvorlige bivirkninger forekom oftere i vaccinearmen (1,2 % vs. 0,6 %) i undergruppen med en median opfølgningstid på 2 måneder, hvilket afspejler et lignende SOC-mønster.

Følgende specifikke observationer er lavet baseret på PT'er:

Numeriske ubalancer observeres for adskillige overfølsomhedstermer ((lægemiddel)hypersensitivitet/immuniseringshændelser; 5/3 tilfælde i 2 måneders gruppe, 13/6 tilfælde hele befolkningen, 6/1 tilfælde anses for at være relateret i hele befolkningen, 4 tilfælde anses for at være alvorlige (hele befolkning), i SOC immunsystem lidelser).

Forsøgspersoner blev udelukket fra fase 2/3-studiet, hvis de havde en historie med alvorlige bivirkninger forbundet med en vaccine eller til en komponent af BNT162b2-vaccinen. Protokollen udelukkede ikke personer med ikke-alvorlige allergiske reaktioner over for andre vacciner eller personer med en allergisk reaktion, uanset sværhedsgrad, over for medicin, fødevarer- eller miljøallergier.

I fase 2/3-studiet havde 11.673 forsøgspersoner en anamnese med allergisk tilstand (n=5839 BNT162b2; n=5834 placebo), og blandt disse forekom to tilfælde af allergiske bivirkninger (1 i hver behandlingsgruppe), som var investigator vurderer at være relateret til undersøgelsesbehandling. Deltageren, der modtog BNT162b2, havde en historie med allergi over for træpollen. Denne deltager rapporterede lægemiddeloverfølsomhed og nældefeber på dagen for dosis 1. Begge bivirkninger var af moderat sværhedsgrad og varede en dag. Deltageren modtog ikke dosis 2 af vaccinen. Deltageren, der fik placebo, havde allergi over for skaldyr og jod. Denne deltager rapporterede allergi over for vaccine og hævelse af svælget 1 dag efter dosis 1. Begge hændelser var af moderat sværhedsgrad og varede henholdsvis 13 dage og 10 dage.

Denne deltager modtog ikke dosis 2 af undersøgelsesintervention.

I de ~38.000 forsøgspersoner med en median på 2 måneders sikkerhedsopfølgning efter dosis 2 rapporterede ingen en øjeblikkelig AE (forekom inden for 30 minutter efter dosering), der var indikativ for en allergisk reaktion på vaccine.

Fire tilfælde af ansigtslammelse blev observeret i vaccinearmen (ansigtslammelse [n=4 BNT162b2; n=0 placebo] ansigtsparese [n=0 BNT162b2; n=1 placebo] i alt 4/1 af hele populationen). Tid til start efter injektion med BNT162b2 var 3, 9 og 48 dage efter dosis 2 og 37 dage efter dosis 1, hvilket tyder på en mulig sammenhæng med vaccinationen. De to forsøgspersoner med en starttid på 3 og 9 ni dage havde ingen tidligere historie med Bells parese, begge forsøgspersoner blev forbedret med prednisolon, og hændelserne blev også anset for at være relateret til undersøgelsesintervention fra undersøgelseslægen.

Numeriske ubalancer i AE'er for appendicitis og galdehændelser observeres (8/4 og 14/5 tilfælde (hele populationen)). Ingen af de behandlede sager vedrørte dog studiemedicinsk behandling.

Der er observeret tilfælde af (osteo/peri) arthrit (15/15, vaccine/placebo) og psoriasis (1/1, vaccine/placebo) i vaccinearmen, som dog var afbalanceret i frekvens mellem vaccine og placeboarm.

En ubalance i PT forbundet med søvnforstyrrelser blev noteret i hele befolkningen, hvilket var drevet af 25 flere tilfælde af søvnløshed-relaterede hændelser (søvnløshed/søvnforstyrrelse/unormale drømme i BNT162b2-gruppen versus placebo-armen).

En let ubalance af hyperhidrose/nattesved blev noteret i hele populationen (n=26/15 BNT162b2-gruppen versus 8/3 i placebo-armen). Hyperhidrose som et medicinsk udtryk angiver en tilstand, der adskiller sig fra sveden i forbindelse med episoder med feber. Den numeriske sammenhæng her er ikke understøttet af biologisk plausibilitet.

Pruritus på injektionsstedet blev rapporteret hos 31 forsøgspersoner i BNT162b2-gruppen sammenlignet med 6 forsøgspersoner i placebo-armen (hele populationen).

Smerter i ekstremiteten blev rapporteret hos 183 forsøgspersoner i BNT162b2-gruppen og hos 34 forsøgspersoner i placebogruppen (hele populationen).

Stratificering efter alder afslørede ikke betydningsfulde forskelle i typerne af AE'er.

En stratificering i henhold til serostatus blev udført hos individer med en opfølgning på mindst en måned (median FUP 2 måneder) og 2 måneder. De fleste SOC'er ligner de SOC'er, der er identificeret i den generelle befolkning med 2 måneders opfølgning. Der detekteres ingen yderligere sikkerhedsproblemer ved stratificering i henhold til serostatus.

2.6.4. Alvorlig uønsket hændelse/dødsfald/andre væsentlige hændelser

SAE'er

Dette afsnit præsenterer de SAE'er, der er rapporteret op til data cut-off (14-nov-20).

Blandt de 19.067 forsøgspersoner (BNT162b2 n=9531; placebo n=9536) med 2 måneders opfølgning efter dosis 2, små procenter af forsøgspersoner i 30 µg BNT162b2-gruppen (56 [0,6%]) og placebogruppen (53 [0,6 %]) rapporterede eventuelle SAE'er.

Forsøgspersoner i henholdsvis BNT162b2-gruppen og placebogruppen rapporterede SAE'er med lignende hastigheder for de observerede SOC'er. En lignende frekvens blev observeret for hele undersøgelsespopulationen, og ingen klinisk betydningsfulde forskelle i SAE'er blev observeret efter alder, baseline SARS-CoV-2-status, etnicitet, race eller køn undergrupper.

Blandt alle inkluderede forsøgspersoner (BNT162b2 n=21720; placebo n=21728) blev tre SAE'er rapporteret i SOC immunsystemlidelser. Én SAE af anafylaktisk reaktion (relateret til bistik) og én lægemiddeloverfølsomhed (relateret til behandling med doxycyclin) blev rapporteret i BNT162b2-gruppen. Derudover blev der rapporteret en SAE af anafylaktisk shock (relateret til et myrebid) i placebogruppen.

Hos undergruppen af individer i alderen 16-17 år blev der rapporteret én SAE (ansigtsknoglebrud).

Efter skæringsdatoen og frem til 5. december 20. er yderligere 22 SAE'er blevet rapporteret (blinded data).

SAE'er relateret til undersøgelsesintervention

Indtil skæringsdatoen blev fire af SAE'erne i BNT162b2-gruppen og ingen i placebogruppen vurderet af investigator som relateret til undersøgelsesintervention. Én hændelse af lymfadenopati og én hændelse af skulderskade på grund af forkert administration blev anset for at være relateret til BNT162b2.

Der er ikke enighed om, at tilfælde af ventrikulær arytmi og tilfælde af smerter i lænden/yderpunkter/og radikulære paræstesier på overbevisende måde er blevet påvist at være relateret til undersøgelsesintervention, da forsøgspersonerne havde underliggende tilstande, der kunne have forårsaget de to SAE'er. der er ringe biologisk plausibilitet, og det samlede antal rapporterede hændelser tillader ikke en kausal slutning.

Død

Seks dødsfald (2 i BNT162b2-gruppen og 4 i placebogruppen) blev rapporteret i fase 2/3-studiet op til skæringsdatoen den 14. november-20. Ingen af dødsfaldene blev anset for at være relateret til undersøgelsesintervention, hvilket er enigt, da andre allerede eksisterende sygdomme var mere tilbøjelige til at have forårsaget døden end vaccinen. Efter skæringsdatoen og frem til 5. december-20. blev der rapporteret en yderligere dødsfald på grund af aortaruptur (data blindet).

2.6.5. Laboratoriefund

Laboratorieresultater er tilgængelige for de to fase 1 studier, men ikke for fase 2/3 forsøgene. Dette anses for acceptabelt. Bortset fra et mindre forbigående fald i lymfocytaltal observeret for nogle af forsøgspersonerne, blev der ikke rapporteret om unormale laboratorieresultater fra fase 1-studierne.

2.6.6. Sikkerhed i særlige populationer

Ingen klinisk betydningsfulde forskelle i AE'er blev observeret efter alder, land (for det meste Argentina, Brasilien, USA), etnicitet (spansktalende/latinsk, ikke-spansktalende/ikke-latinsk), køn og race (med sort eller afroamerikaner, alle andre racer) undergrupper.

Graviditet

På tidspunktet for data cut-off i fase 2/3 studiet (14. november 2020) havde i alt 23 deltagere rapporteret graviditeter i sikkerhedsdatabasen, herunder 9 deltagere, der trak sig fra studiets vaccinationsperiode på grund af graviditet . Disse deltagere følges for graviditetsresultater. Data om graviditet er således meget begrænsede på dette stadium.

Ældre

Fase 2/3-studiet omfattede >40 % af forsøgspersoner >55 år. Generelt var reaktogenicitet og AE-rate lidt lavere hos ældre sammenlignet med yngre individer (stratificeret efter medianalder 55 år). Ingen forskelle i AE-frekvens blev påvist blandt forsøgspersoner >70 år sammenlignet med den ældre aldersgruppe >55 år. Der forventes således ingen specifikke sikkerhedsproblemer for ældre.

Immunkompromitterede individer

I henhold til protokol blev deltagere med kronisk stabil HIV-infektion defineret som HIV-sygdom med en dokumenteret virusmængde <50 kopier/ml og CD4-tal >200 celler/mm³ inden for 6 måneder før tilmelding og på stabil antiretroviral behandling i mindst 6 måneder. Stratificering efter CD4-tal, effektivitet og immunogenicitetsdata er ikke tilgængelige på nuværende tidspunkt, men vil blive givet efter godkendelse.

Sikkerhedsdata er tilgængelige for 196 deltagere med stabil HIV-infektion. De hyppigste AE'er i BNT162b2-gruppen blev rapporteret i SOC'en Generelle lidelser og administrative betingelser, herunder smerter på injektionsstedet, pyreksi, kulderystelser, træthed, erytem på injektionsstedet og hævelse på injektionsstedet.

Vurdering af pædiatriske data om klinisk sikkerhed

Pædiatriske personer i alderen 16 til 17 år er inkluderet i fase 2/3-studiet, der udgør sikkerhedsdatabasen i denne vurdering. Populationen af forsøgspersoner i alderen 16-17 år er begrænset (n=283). Der blev ikke observeret yderligere eller nye bivirkninger sammenlignet med voksne).

Der var ingen deltagere i aldersgruppen 16 til 17 år med ≥ 2 måneders sikkerhedsopfølgning på tidspunktet for data cut-off (14. november 2020). Den længste varighed af opfølgning i denne aldersgruppe på tidspunktet for data cut-off var 39 dage efter dosis 2. Bivirkningsprofilen for denne unge aldersgruppe viste ikke betydningsfulde forskelle i forhold til den unge voksne gruppe (18 til 55 år) i undersøgelsen.

Reaktogenicitetsundergruppen af ~ 8000 deltagere ($n=4093$ BNT162b2; $n=4090$ placebo), der bidrager med e-dagbogsdata, inkluderede i alt 8 deltagere i aldersgruppen 16 til 17 år (inklusive deltagere i både BNT162b2-gruppen og placebogruppen).

Tilgængelige sikkerhedsdata for deltagere i alderen 12 til 15 år ($N=100$; $n=49$ BNT162b2; $n=51$ placebo, som rekrutteret i fase 2/3-studiet i henhold til protokolændring 7) omfatter reaktogenicitetsdata (lokale reaktioner og systemiske hændelser) indsamlet via e-dagbog op til sikkerheds-cut-off-datoen den 14. november 2020. De rapporterede bivirkninger var primært reaktogenicitetsbegivenheder uden alvorlige bivirkninger. Den lokale reaktogenicitetsprofil synes sammenlignelig med den unge voksne befolkning, dog med en højere systemisk reaktogenicitet sammenlignet med unge voksne.

I reaktogenicitetsundergruppen inklusive individer i alderen 12-15 år og de 8 individer i alderen 16-17 år, var den hyppigst rapporterede systemiske reaktion i begge behandlingsgrupper træthed (59,2 % i BNT162b2-gruppen og 25,5 % i placebogruppen), efterfulgt af ved hovedpine (57,1 % BNT162b2, 43,1 % placebo). Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ blev rapporteret for 26,5 % flere deltagere, som fik BNT162b2 frem for placebo; to (4,1%) af disse deltagere rapporterede svær feber ($>38,9^{\circ}\text{C}$ til $40,0^{\circ}\text{C}$).

2.6.7. Sikkerhed relateret til lægemiddelinteraktioner og andre interaktioner

Interaktionsundersøgelser med andre vacciner er ikke udført, hvilket er acceptabelt i betragtning af behovet for at bruge vaccinen i en nødsituation. Ansøgeren vil gennemføre en undersøgelse efter godkendelse som angivet i RMP (se afsnit 2.7).

2.6.8. Seponering på grund af uønskede hændelser

Blandt alle 43.448 tilmeldte deltagere inkluderet i sikkerhedsdatabasen op til data-cut-off-datoen, var få deltagere i BNT162b2-gruppen (0,2 %) og i placebogruppen (0,1 %) trukket tilbage fra undersøgelsen på grund af bivirkninger. Resultaterne svarede til de bivirkninger, der førte til tilbagetrækning i gruppen randomiseret før 9. oktober 2020 med median opfølgning på 2 måneder. Blandt 19.067 deltagere med mindst 2 måneders opfølgningstid efter dosis 2 havde 1 deltager i BNT162b2-gruppen og ingen deltagere i placebogruppen en AE, der førte til tilbagetrækning fra undersøgelsen.

Ingen deltagere i aldersgruppen 16 til 17 år oplevede en AE, der førte til abstinenser. Blandt alle 43.448 deltagere blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i bivirkninger, der førte til abstinenser efter alder eller andre undergrupper.

2.6.9. Post marketing oplevelse

Post-marketing data er endnu ikke tilgængelige, da vaccinen ikke er blevet godkendt i noget land på tidspunktet for data cut-off (14-nov-20). Efter skæringsdatoen bemærkes det, at flere lande for nylig har godkendt vaccinen til nødbrug (f.eks. Storbritannien, Canada, USA). To tilfælde af anafylaktoid reaktion ud af 138.000 vaccinerede personer er blevet rapporteret hos personer, der bærer Epipen efter påbegyndelse af vaccination i ét land, som forsvandt med standardbehandling. Et tilfælde af anafylaksi blev rapporteret i et andet land (ukendt nævner) hos et forsøgsperson uden kendt historie om

allergier, som krævede intensivafdeling og derefter blev løst. Sikkerhedsdata efter markedsføring forventes med den næste månedlige sammenfattende sikkerhedsrapport.

2.6.10. Diskussion om klinisk sikkerhed

Sikkerhedsdatabasen for BNT162b2 består af to fase 1 studier (BNT162-013 og C45910014) og et fase 2/3 studie (C4591001), som stadig er i gang. Skæringsdatoen for sikkerhedsdata inkluderet i denne vurdering er den 14. november 2020.

Indtil skæringsdatoen var ~44.000 forsøgspersoner blevet rekrutteret og modtaget mindst én dosis af enten BNT162b2 (n=21.720) eller placebo (n=21.728). Kernesikkerhedsdatabasen i denne vurdering består af ~19.000 deltagere, som er blevet fulgt i 2 måneder efter 2. dosis af BNT162b2 (n=9531) eller placebo (n=9536). Ansøgeren har også præsenteret data fra en undergruppe på ~38.000 forsøgspersoner randomiseret før 9. oktober 2020 med en median opfølgningsperiode på 2 måneder efter dosis 2 af BNT162b2 (n=18.860) eller placebo (n=18.846).

Demografiske karakteristika anses for at være velafbalancerede mellem vaccine og placeboarm (median opfølgning 2 måneder). Forsøgspersonerne var for det meste hvide (83%) og havde en medianalder på 52 år. Den yngre og ældre aldersgruppe omfattede henholdsvis 57,8 % og 42,2 % af deltagerne. Inden for hver aldersgruppe var de fleste demografiske karakteristika ens i BNT162b2- og placebo-grupperne.

Køn var afbalanceret (51 % mænd). Det skal bemærkes, at 35% af individerne var overvægtige i undersøgelsesarme. Den demografiske fordeling var forskellig mellem seropositive og seronegative individer med en medianalder på 43 år hos seropositive og 52 år hos seronegative personer. Desuden dækkede den seropositive gruppe en højere andel af overvægtige individer (42,2 % versus 34,7 %). Demografiske karakteristika hos alle deltagere var nogenlunde sammenlignelige med dem med median opfølgning på 2 måneder.

Charlson co-morbiditetsdiagnoser var afbalancerede i begge undersøgelsesarme (20%). De mest udbredte ledsagesygdomme var diabetes (7,8 %), KOL (7,8 %) og ondartet sygdom (3,9 % i vaccinearmen og 3,5 % i placeboarmen). Andre diagnoser udgjorde i 1 % af forsøgspersonerne i begge undersøgelsesarme (median opfølgning på 2 måneder).

I fase 2/3-studiet blev reaktogeniciteten evalueret i en undergruppe af 8.183 forsøgspersoner, som fik BNT162b2 (n=4093) eller placebo (n=4090) i henhold til det foreslåede doseringsregime. Antallet af forsøgspersoner i alderen 16-17 år inkluderet i reaktogenicitetsundergruppen var lille (n=8; BNT162b2 n=5; placebo n=3). Efter hver dosis blev alle forsøgspersoner bedt om at rapportere lokale reaktioner, systemiske hændelser og brug af antipyretisk/smertemedicin i 7 dage ved at bruge en e-dagbog.

Smerter på injektionsstedet var den mest almindelige lokale reaktion rapporteret i vaccinegruppen, lidt hyppigere rapporteret blandt forsøgspersoner 16-55 år (~80%) sammenlignet med >55 år (~70%). I placebogruppen rapporterede 8-14% smerter på injektionsstedet. I vaccinegruppen blev rødme og hævelse generelt rapporteret med en frekvens på 5-7 % i begge aldersgrupper (vs. placebo 0-1 %). Brug af febernedsættende/smertemedicin var mere almindelig efter dosis 2 end efter dosis 1 i begge aldersgrupper og generelt lidt lavere blandt forsøgspersoner >55 år uanset dosis (yngre gruppe: 28 % efter dosis 1 vs. 45 %

efter dosis 2; ældre gruppe: 20 % mod 38 %). Brugen af antipyretisk/smertemedicin var mindre almindelig i placebogruppen (yngre gruppe: 34% efter dosis 1 vs 23% efter dosis 2; ældre gruppe: 23% vs 18%).

Blandt de systemiske reaktioner var hovedpine og træthed de mest almindelige hændelser, og frekvensen var højere efter dosis 2 sammenlignet med dosis 1 (16-55 YOA [47% vs 59%]; >55 YOA [34% vs 51%]). Feber forekom også hyppigere efter dosis 2 (16-55 YOA [4% vs. 16%]; >55 YOA [1% vs.

3 Fase I: Slut på undersøgelse 28 dage efter dosis 2.

4 Fase I: deltagere indskrevet i fase 1 i grupper, der ikke går videre til fase 2/3 (dvs. andre doser end 30 µg), kan følges i mindre end 24 måneder (men ikke mindre end 6 måneder efter sidste vaccination).

11 %)). Ingen af forsøgspersonerne >55 YOA i placebogruppen rapporterede hændelser af feber, og 1 % af forsøgspersonerne i alderen 16-55 år rapporterede feber efter den første dosis.

Samlet set var de lokale og systemiske reaktioner forbigående og af kort varighed (forsvandt inden for få dage efter vaccination), størstedelen var af mild til moderat intensitet og mildere og af lidt lavere frekvens blandt ældre forsøgspersoner (>55 år).

I gruppen på 19.067 deltagere med 2 måneders opfølgning efter dosis 2 rapporterede 21,4 % og 12,6 % (vaccine vs placebo) af forsøgspersonerne mindst én AE. 13,6%/3,6% rapporterede mindst 1 relateret AE. Hyppighederne var lavere sammenlignet med hele den indskrevne forsøgspopulation (26,7 % (vaccine) og 12,2 % (placebo)).

Bivirkninger hos forsøgspersoner med en opfølgning på mindst 2 måneder tilhørte oftest SOC'erne "Generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet" (11,9 % vs 2,9 %), "muskuloskeletale reaktioner" (5,5 % vs 2,1 %) og "nervesystemet lidelser" (4,2 % mod 2,1 %), der forekommer oftere i vaccinen end i placeboarmen. PT'er omfattede oftest vaccinetypiske reaktioner, dvs. smerter på injektionsstedet, rødme og hævelse, feber, kulderystelser, træthed, hovedpine samt myalgi og artralgi og utilpashed. Kvalme forekom også oftere i vaccinearmen (79 tilfælde, dvs. 0,8 %, i vaccine vs. 21 tilfælde, dvs. 0,2 %, i placebo). Lymfadenopati blev set hos 0,4 % af forsøgspersonerne i vaccinearmen (38 tilfælde) mod 0 % i placeboarmen (3 tilfælde).

Alvorlige AE'er blev rapporteret af et lille antal forsøgspersoner (1,1%) og ligeligt fordelt mellem studievåben. Der blev ikke set forskelle mellem aldersgrupper. Hyppighederne er sammenlignelige i hele den indskrevne forsøgspopulation og ved stratificering efter serostatus.

Numeriske ubalancer er observeret for adskillige overfølsomheds-/immuniseringsreaktioner foretrukne udtryk (5/3 tilfælde i 2 måneders opfølgningsundergruppe, 13/6 tilfælde i hele den indskrevne forsøgspopulation undergruppe, 4 tilfælde vurderet til at være alvorlige (hele indskrevne forsøgspopulationer), i SOC immunsystem lidelser).

Lymfadenopati, kvalme og overfølsomhed rapporteres oftere med vaccinearmen. For disse emner er der en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng til vaccination, og de er som sådan inkluderet i produktresuméet afsnit 4.8.

Forsøgspersoner blev udelukket fra fase 2/3-studiet, hvis de havde en historie med alvorlige bivirkninger forbundet med en vaccine eller til en komponent af BNT162b2-vaccinen. Protokollen udelukkede ikke personer med ikke-alvorlige allergiske reaktioner over for andre vacciner eller personer med en allergisk reaktion, uanset sværhedsgrad, over for medicin, fødevare- eller miljøallergier.

I fase 2/3-studiet havde 11.673 forsøgspersoner en anamnese med allergisk tilstand (n=5839 BNT162b2; n=5834 placebo), og blandt disse to tilfælde af allergiske bivirkninger (1 i hver behandlingsgruppe), som blev anset for at være relateret til undersøgelsesbehandling af investigator. I de ~38.000 forsøgspersoner med en median på 2 måneders sikkerhedsopfølgning efter dosis 2 rapporterede ingen en øjeblikkelig AE (forekom inden for 30 minutter efter dosering), som var indikativ for en allergisk reaktion på vaccine. Der er indgående rapporter om anafylaktoide reaktioner fra igangværende vaccinationskampagner. En advarsel er inkluderet i produktresuméet, der adresserer behovet for tilstrækkeligt nødmateriale på plads på vaccinationsstedet, hvilket er almindelig praksis med enhver vaccine. Tæt observation i mindst 15 minutter anbefales efter vaccination. En anden dosis af vaccinen bør ikke gives til dem, der har oplevet anafylaksi til den første dosis.

Fire tilfælde af perifer ansigtslammelse blev observeret i vaccinearmen (ansigtslammelse [n=4 BNT162b2; n=0 placebo] ansigtsparese [n=0 BNT162b2; n=1 placebo] i alt 4/1 af hele tilmeldte forsøgspopulationer, dog tilfælde af parese blev ikke taget i betragtning ved denne beregning). Tid til start efter injektion med BNT162b2 var 3, 9 og 48 dage efter dosis 2 og 37 dage efter dosis 1, hvilket tyder på en mulig sammenhæng med vaccinationen. De to forsøgspersoner med en starttid på 3 og 9 ni dage

havde ingen tidligere historie med Bells parese, begge forsøgspersoner blev forbedret med prednisolon, og hændelserne blev også anset for at være relateret til undersøgelsesintervention fra undersøgelseslægen. Samlet set blev dette anset for at indikere, at der er en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng til vaccinen, og for at retfærdiggøre inklusion af perifer ansigtslammelse (Bell's palsy) i produktresuméet 4.8 med en frekvens som 'sjældent'.

En ubalance i PT forbundet med søvnforstyrrelser blev noteret i hele den indskrevne forsøgspopulation, hvilket var drevet af 25 flere tilfælde af søvnløshed-relaterede hændelser (søvnløshed/søvnforstyrrelse/unormale drømme i BNT162b2-gruppen versus i placebo-armen). Forekomsten af søvnløshed kan sandsynligt skyldes fx lokal/systemisk reaktogenicitet, der kan opstå efter vaccination. CHMP accepterede medtag søvnløshed i afsnit 4.8. af produktresuméet.

En let ubalance af hyperhidrose/nattesved blev noteret i hele den tilmeldte forsøgspopulation (n=26/15 BNT162b2-gruppen versus 8/3 i placebo-armen). Hyperhidrose som et medicinsk udtryk angiver en tilstand, der adskiller sig fra sveden i forbindelse med episoder med feber. Den numeriske sammenhæng her er ikke understøttet af biologisk plausibilitet.

Pruritus på injektionsstedet blev rapporteret hos 31 forsøgspersoner i BNT162b2-gruppen sammenlignet med 6 forsøgspersoner i placebo-armen (hele indrullerede forsøgspopulationer). Disse hændelser kan være sandsynligt forbundet med injektionen af BNT162b2 og bør derfor inkluderes i produktresuméet, afsnit 4.8.

Smerter i ekstremiteten blev rapporteret hos 183 forsøgspersoner i BNT162b2-gruppen og hos 34 forsøgspersoner i placebo-gruppen (hele indrullerede forsøgspopulationer). Ud over smerter på injektionsstedet, som var almindeligt rapporteret, anses smerter i ekstremiteten også for at være plausibelt relateret til vaccinationen og bør derfor inkluderes i produktresuméet, afsnit 4.8.

Numeriske ubalancer i AE'er for blindtarmsbetændelse og galdevejshændelser er observeret (8/4 og 14/5 tilfælde (hele tilmeldte forsøgspopulation)), men disse anses ikke for at være relateret til undersøgelsesbehandling.

Tilfælde af (osteo/peri) arthritis (15/15, vaccine/placebo) og psoriasis (1/1, vaccine/placebo) er set i vaccinearmen. Disse var numerisk afbalanceret i frekvens mellem vaccine og placeboarm. Autoimmune hændelser vil blive overvåget efter godkendelse som beskrevet i RMP.

SAE'er forekom med lav frekvens i både BNT162b2 og placebo-gruppen (0,6 %, 56 tilfælde i vaccine vs. 53 tilfælde i placebo) hos forsøgspersoner med y2 måneders opfølgning efter dosis 2, og en lignende frekvens blev observeret i samlede undersøgelsespopulation. En SAE for lymfadenopati og en SAE for skulderskade blev anset for at være relateret til undersøgelsesintervention. Ingen tilfælde af relaterede SAE'er blev rapporteret i den unge gruppe (kun ét tilfælde af ansigtsknoglebrud). Seks dødsfald (2 i BNT162b2-gruppen og 4 i placebo-gruppen) er blevet rapporteret i hele undersøgelsespopulationen, alle anset for at være urelaterede til

vaccinen.

Hypigheden af forsøgspersoner, der ophørte med at deltage i undersøgelsen på grund af AE'er, var lav i begge undersøgelsesarme (0,2%/0,1%).

Undergruppen af seropositive forsøgspersoner er begrænset i størrelse (n=545 BNT162b2; n=580 Placebo). En stratificering i henhold til serostatus til AE-undersøgelse blev specifikt udført hos individer med en opfølgning på mindst en måned (median opfølgning 2 måneder) og y2 måneder. De fleste rapporterede SOC'er svarer til dem, der er identificeret i y 2 måneders populationen. AE-raten hos seropositive individer var lavere (22 %) sammenlignet med seronegative individer (27 %), og der er ikke påvist nogen specifik sikkerhedsrisiko i denne subpopulation.

23 deltagere rapporterede graviditeter i sikkerhedsdatabasen, ni af dem blev trukket ud af undersøgelsen på grund af graviditetsstatus. Disse deltagere vil blive fulgt op for graviditetsresultater.

Ansøger har ikke givet en specifik analyse af ældre personer > 70 år, der indgår i udviklingsprogrammet. Generelt var reaktogenicitet og AE-rate lidt lavere hos ældre sammenlignet med

ynge individer (stratificeret efter medianalder 55 år). Der forventes således ingen specifikke sikkerhedsproblemer for ældre.

Data om immunkompromitterede personer er begrænsede, hvilket blev rejst som manglende information i RMP og vil blive fulgt op yderligere. 196 deltagere med stabil HIV-infektion blev inkluderet i forsøget og rapporterede AE'er, der for det meste var reaktogenicitetsrelaterede uden SAE'er. Der er ikke påvist nogen specifikke sikkerhedsproblemer i denne underpopulation.

Fra sikkerhedsdatabasen er alle bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg og efter markedsføring blevet inkluderet i produktresuméet efter behov.

Vurdering af pædiatriske data om klinisk sikkerhed

Den længste varighed af opfølgning i aldersgruppen 16-17 år på tidspunktet for data cut-off var 39 dage efter dosis 2. Bivirkningsprofilen for denne unge aldersgruppe viste ikke betydningsfulde forskelle vs. den unge voksne gruppe (18 til 55 år) i undersøgelsen, omend den er numerisk lavere (11,6%/4,8%, vaccine/placebo).

Reaktogenicitetsundergruppen inkluderede i alt 8 deltagere i aldersgruppen 16 til 17 år (inklusive deltagere i både BNT162b2-gruppen og placebogruppen).

Tilgængelige sikkerhedsdata for deltagere i alderen 12 til 15 år (N=100; n=49 BNT162b2; n= 51 placebo, som rekrutteret i fase 2/3-studiet under protokolændring 7) viser reaktogenicitetsbegivenheder (lokale reaktioner og systemiske hændelser) uden alvorlige bivirkninger. Den lokale reaktogenicitetsprofil synes sammenlignelig med den unge voksne befolkning, dog med en højere systemisk reaktogenicitet sammenlignet med unge voksne.

Samlet set er sikkerheden af BNT162b2 hos personer i alderen 16-17 år ekstrapoleret fra unge voksne generelt.

Yderligere sikkerhedsdata er nødvendige i forbindelse med en betinget MA

Den endelige kliniske undersøgelsesrapport for undersøgelse C4591001 indsendes senest i december 2023 og er underlagt en specifik forpligtelse fastsat i MA.

2.6.11. Konklusioner om den kliniske sikkerhed

Sikkerhedsevalueringen er baseret på et igangværende fase 2/3-studie, der på tidspunktet for data cut-off (14-Nov-20) inkluderede 43.448 forsøgspersoner, som fik enten to doser BNT162b2 30 µg (n=21.720) eller placebo (n=21.728). Samlet set er den rapporterede reaktogenicitetsprofil på linje med enhver godkendt vaccine. Derudover var hyppigheden af rapporterede AE'er og SAE'er lav. Den nye sikkerhedsprofil anses for at være gunstig. Langtidssikkerhedsdata, interaktion med andre vacciner, data om brug under graviditet og andre undergrupper (f.eks. svage forsøgspersoner eller forsøgspersoner med allerede eksisterende autoimmune sygdomme) mangler på dette stadium.

Manglen på langsigtet opfølgning gør de leverede data ikke-dækkende. Derfor er leveringen af den endelige C4951001-undersøgelsesrapport, inklusive en 2-årig opfølgning af den undersøgte population, klassificeret som en specifik forpligtelse i forbindelse med en betinget markedsføringstilladelse.

Planen for generering af yderligere sikkerhedsdata efter godkendelse er beskrevet i afsnittet nedenfor.

2.7. Risikostyringsplan

Sikkerhedsspecifikation

Sammenfatning af sikkerhedsproblemer

Ansøgeren har indsendt en RMP, der indeholder følgende resumé af sikkerhedsproblemer:

Vigtige identificerede risici	Anafylaksi
Vigtige potentielle risici	Vaccineassocieret forstærket sygdom (VAED) inklusive vaccineassocieret forstærket respiratorisk sygdom (VAERD)
Manglende information	Bruges under graviditet og under amning Anvendelse til immunkompromitterede patienter Anvendelse til svage patienter med comorbiditet (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sygdom, kardiovaskulære lidelser) Anvendes til patienter med autoimmune eller inflammatoriske lidelser Interaktion med andre vacciner Langsigtede sikkerhedsdata

Risici, der anses for vigtige for medtagelse af resuméet af sikkerhedsproblemer

Gennemgangen af tilgængelige sikkerhedsdata, herunder post-marketing data fra brug i Storbritannien og USA, erfaringerne med biologiske produkter og andre vacciner fører til den konklusion, at anafylaksi er en vigtig identificeret risiko for Comirnaty. Denne sikkerhedsbekymring vil blive fulgt op via rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter og i de planlagte og igangværende sikkerhedsundersøgelser og rapporteret i de månedlige sammenfattende sikkerhedsrapporter og PSUR'er.

Eventuelle vigtige potentielle risici, der kan være specifikke for vaccination mod COVID-19 (f.eks. vaccineassocieret forstærket luftvejssygdom), bør tages i betragtning. Ansøgeren har inkluderet VAED/VAERD som en vigtig potentiel risiko og vil yderligere undersøge den i den igangværende pivotale undersøgelse og en sikkerhedsundersøgelse efter godkendelse.

Manglende information

Da gravide og ammende kvinder blev udelukket fra undersøgelsen, er der ingen information tilgængelig for disse populationer. Det er aftalt at inkludere brug under graviditet og under amning som manglende information i RMP.

Ved data cut-off den 14. november-20. er 10-14 ugers sikkerhedsdata tilgængelige. Langtidssikkerhed indgår således som manglende information og vil blive karakteriseret som en del af fortsættelsen af det pivotale kliniske forsøg og PASS.

Interaktion med andre vacciner er ikke blevet evalueret i kliniske forsøg og kan være af interesse for ordinerende læger. Da ældre vil være én målgruppe for vaccination, og de ofte kan have behov for vaccination med andre vacciner såsom influenza- og pneumokokvacciner, er yderligere data.

anmodet om. Ansøgeren forpligter sig til at gennemføre en undersøgelse af samtidig administration af Comirnaty med inaktiveret quadrivalent influenzavaccine.

Data fra brug hos svage patienter med comorbiditet (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sygdom, kardiovaskulære lidelser) er begrænsede, og det er ønskeligt at indsamle yderligere data i disse grupper. Derfor er brug til svage patienter med komorbiditeter (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sygdom, kardiovaskulære lidelser) inkluderet som manglende information i RMP. Endvidere er information begrænset om anvendelse til patienter med autoimmune eller inflammatoriske lidelser samt til immunkompromitterede patienter. Disse grupper indgår således også som manglende information. Sådanne manglende oplysninger vil blive indsamlet i sikkerhedsundersøgelserne efter godkendelsen.

Risici, der ikke anses for vigtige for medtagelse i resuméet af sikkerhedsproblemer

Reaktogeniciteten er på linje med, hvad der kan forventes af en vaccine, og det anses for acceptabelt ikke at medtage disse hændelser på listen over sikkerhedsspecifikationer.

Lægemiddelovervågningsplan

Rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter

Rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter ud over modtagelse og gennemgang og indsendelse af bivirkninger omfatter:

- En webbaseret AE-rapporteringsportal vil være tilgængelig for vaccineudbydere (f.eks. farmaceuter, sygeplejersker, læger og andre, der administrerer vacciner) og modtagere, for at hjælpe med forventede høje mængder af rapporter (baseret på forventninger om en stor målgruppe for vaccination). Portalen vil fange nøgledata om uønskede hændelser i den indledende interaktion og vil give automatisk indgang i Pfizers sikkerhedsdatabase via E2B til sikkerhedsgennemgang.
- Signaldetekteringsaktiviteter for vacciners livscyklus består af individuel AE-vurdering ved sagsmodtagelse, regelmæssig aggregeret gennemgang af tilfælde for tendenser og statistisk uforholdsmæssigt rapporterede produkt-bivirkningspar. Aggregerede og statistiske gennemgange af data udføres ved hjælp af Pfizers interaktive softwareværktøjer. Sikkerhedssignalevaluering kræver indsamling, analyse og vurdering af information for at evaluere potentielle årsagssammenhænge mellem en hændelse og produktet og omfatter efterfølgende kvalitativ eller kvantitativ karakterisering af den relevante sikkerhedsrisiko for at bestemme passende fortsatte lægemiddelovervågning og risikobegrænsende tiltag. Signaldetekteringsaktiviteter for COVID-19 mRNA-vaccinen vil finde sted på ugebasis. Derudover vil observerede versus forventede analyser blive udført som en del af rutinemæssig signalhåndteringsaktivitet.
- Rutinemæssige signaldetekteringsaktiviteter for COVID-19 mRNA-vaccinen vil omfatte rutinemæssig og specifik gennemgang af AE'er i overensstemmelse med AESI-listen i RMP.
- Derudover vil publiceret litteratur blive gennemgået ugentligt for individuelle case-rapporter og bredere signaldetekteringsformål.
- Overvågning af sikkerhedsadvarsler fra tilsynsmyndigheder for at opdage og yderligere undersøge potentielle signaler, der rejses på andre områder uden for EU.
- Et specifikt bivirkningsopfølgningsspørgeskema beregnet til at indfange kliniske detaljer om arten og sværhedsgraden af COVID-19 sygdom, især i relation til potentielle tilfælde af vaccinemangel på effekt eller VAED.

- Ud over rutinemæssig 6-måneders PSUR-produktion vil der være månedlige sammenfattende sikkerhedsrapporter kompileret og indsendt til EMA for at understøtte rettidige og kontinuerlige vurderinger af fordele og risici under pandemien. Minimumsdata, der skal indsendes, omfatter:
 - Interval og kumulativt antal rapporter, stratificeret efter rapporttype (medicinsk bekræftet/ikke) og efter alvor (herunder dødelig separat);
 - Interval og kumulativt antal indberetninger, samlet og efter aldersgrupper og i særlige populationer (f.eks. gravide kvinder);
 - Interval og kumulativt antal rapporter pr. HLT og SOC;
 - Sammenfatning af de udpegede medicinske hændelser;
 - Rapporter pr. EU-land;
 - Eksponeringsdata (inklusive aldersstratificerede);
 - Ændringer til referencesikkerhedsinformation i intervallet og aktuelle CCDS;
 - Løbende og lukkede signaler i intervallet;
 - AESI-rapporter – tal og relevante sager;
 - Dødelige rapporter – tal og relevante sager;
 - Risiko/benefit overvejelser.
- Indsendelsen af månedlige rapporter supplerer indsendelsen af PSUR'er (anmodes i første omgang hver seks måneder). Behovet for og hyppigheden af indsendelse af de sammenfattende sikkerhedsrapporter vil blive revurderet baseret på den tilgængelige dokumentation fra post-marketing efter 6 måneder (6 indsendelser).
- Fælles uønskede hændelser og produktklager (inklusive tilgængelige batch-/lotoplysninger) tendenser anmeldelser vil blive udført rutinemæssigt af ansøgeren.

De foreslåede rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter anses for passende i forhold til produktets sikkerhedsprofil og de pandemiske omstændigheder.

Sporbarhed

Fuld sporbarhed fra fremstilling til vaccinationsindgivelsessted er afgørende for at sikre opretholdelse af kølekæden såvel som til lægemiddelovervågningsformål, hvis vurdering af et sikkerhedssignal skal udføres pr. batch/lot.

Ansøgerens forslag til at sikre sporbarhed omfatter:

- SmPC 4.4-mærkning for at øge HCP-bevidstheden om behovet for tydeligt at registrere navn og batch af vaccinen for at forbedre sporbarheden;
- en sporingsenhed på hver vaccineforsendelsescontainer, der giver overvågning i realtid af GPS-placering og temperatur 24 timer i døgnet, 7 dage om ugen;
- Vaccinekartonmærkning, der også indeholder en 2-D strejkode, som har batch/parti og udløb indlejret i
- yderligere værktøjer til vaccinatorer til at registrere producent- og parti-/batchoplysninger på vaccinationstidspunktet, herunder et sporbarheds- og vaccinationspåmindelseskort og aftagelige etiketter (klistermærker med mærkenavn og parti-/batchnumre), der anerkender, at hver medlemsstat vil beslutte, om og hvordan værktøjerne vil blive brugt i overensstemmelse med de nationale bestemmelser for lægemiddelovervågning.

Hver forsendelse til et vaccinationssted skal ledsages af et tilstrækkeligt antal tilsvarende kort til sporbarhed og vaccinationspåmindelse. parti-/batchnumrene vil være for de første partier, der distribueres manuelt af vaccinatorerne, med ansøgerens tilsagn om, at alle partier, der afsendes senest den 31. januar 2021, vil være ledsaget på modtagestedet i medlemsstaterne af tilstrækkelige aftagelige etiketter til at lette registrering af varemærke og parti-/batchnummer både i vaccinatorernes journaler og de vaccineredes sporbarhed og vaccinationspåmindelseskort, hvor medlemsstaterne vil kræve det.

Påmindelsen om sporbarhed og vaccination vil omfatte:

- Plads til navnet på den vaccinerede;
- Vaccinemærke og producentnavn;
- Plads til forfaldsdato og faktisk dato for første og anden dosis og tilhørende batch-/lotnummer;
- Påmindelse om at beholde kortet og medbringe til aftalen for den anden dosis af vaccinen, og opbevare det derefter;
- QR-kode, der linker til yderligere information;
- Rapporteringsoplysninger om uønskede hændelser.

Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter

Ansøgeren foreslår følgende 11 undersøgelser, heraf 1 global, 3 kun i Europa, 2 i Europa og USA og 3 kun i USA; de lande, hvor 2 undersøgelser vil blive udført, er ikke tilgængelige på nuværende tidspunkt.

Der er 6 interventionsundersøgelser (C4591001, C4591015, BNT162-01 kohorte 13, C4591018, 1 undersøgelse i højrisiko voksne og 1 undersøgelse, der omhandler samtidig administration med en anden vaccine) og 5 ikke-interventionelle undersøgelser (4 sikkerhed og 1 effektivitet):

Undersøgelse (undersøgelses kort navn og titel)	Sammenfatning af mål	Sikkerhedsproblemer behandlet	Milepæl	Forfaldsdatoer
Status (planlagt/ igangværende)				
Kategori 2				
C4591001 Igangværende	Formålet med undersøgelsen er at evaluere sikkerheden, tolerabiliteten, immunogeniciteten og effektiviteten af COVID 19 mRNA-vaccine En ugunstig ubalance mellem vaccine og kontrolgrupper i hyppigheden af COVID-19, især for svær COVID-19, kan tyde på forekomsten af vaccine associeret forstærket sygdom. Overvågning er planlagt i 2 år efter dosis 2.	Anafylaksi Vaccine-associeret forbedret sygdom (VAED) inklusive vaccine-associeret forstærket luftvejssygdom (VAERD) Anvendes til patienter med comorbiditet (C4591001 undersæt) Langsigtede sikkerhedsdata.	CSR indsendelse efter lovpligtig anmodning:	Når som helst
			CSR indsendelse 6 måneder post Dosis 2:	31. december 2021
			Endelig CSR indsendelse med supplerende opfølgning:	31. august 2023
Kategori 3				
C4591011	Vurdering af forekomst af sikkerhedshændelser af interesse, herunder alvorlige eller	Anafylaksi	Indsendelse af foreløbige rapporter:	30. juni-2021

Planlagt	atypisk COVID-19 i en kohorte af mennesker inden for Department of Defense Healthcare System.	AESI-baserede sikkerhedshændelser af interesse, herunder vaccineassocieret forbedret sygdom	Endelig CSR-indsendelse:	31. december 2021
				30. juni-2022
				31. december 2022
C4591012 Planlagt	Vurdering af forekomsten af sikkerhedshændelser af interesse, herunder alvorlig eller atypisk COVID-19 i den virkelige verden brug af COVID-19 mRNA-vaccine.	Anafylaksi AESI-baserede sikkerhedshændelser af interesse, herunder vaccineassocieret forbedret sygdom Anvendelse hos immunkompromitterede patienter Anvendelse til svage patienter med comorbiditet (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sygdom, kardiovaskulære lidelser) Anvendelse til patienter med autoimmun eller inflammatoriske lidelser Langsigtede sikkerhedsdata.	Indsendelse af foreløbige rapporter:	31. december 2023
				30. juni-2021
				31. december 2021
				30. juni-2022
				31. december 2022
C4591010 Planlagt	Vurdering af forekomst af sikkerhedshændelser ved brug af COVID-19 mRNA-vaccine i den virkelige verden.	Anafylaksi AESI-baserede sikkerhedsbegivenheder af interesse Brug under graviditet Langsigtede sikkerhedsdata.	Endeligt udkast til protokol forelæggelse vedr EMA anmeldelse:	31-jan-2021
			Endelig CSR indsendelse:	31-mars-2024

C4591015 Planlagt	Planlagt klinisk studie for at vurdere sikkerhed og immunogenicitet hos gravide kvinder, der modtager COVID-19 mRNA vaccine Sikkerhed og immunogenicitet af COVID 19 mRNA-vaccine hos gravide kvinder	Brug under graviditet og under amning.	Protokoludkast indsendelse:	28. februar 2021
			Endelig CSR-indsendelse:	30-apr-2023
C4591014 Planlagt	Estimer effektiviteten af 2 doser af COVID-19 mRNA-vaccine mod potentiel COVID-19-sygdom, der kræver indlæggelse på akutmodtagelsen eller hospitalet, hvor SARS-CoV-2 er identificeret	-	Forelæggelse af protokoludkast:	31. marts 2021
			Endelig CSR-indsendelse:	30. juni-2023
BNT162-01 Kohorte 13 lgangværende	At vurdere potentielt beskyttende immunrespons hos immunkompromitterede voksne	Brug i immunkompromitterede patienter.	IA indsendelse:	30. september 2021
			Endelig CSR-indsendelse:	31. december 2022
C4591018 Planlagt	Sikkerhed, immunogenicitet over 12 måneder. Beskrivelse af COVID-19 tilfælde. RA-aktivitet efter Clinical Disease Activity Index. N-antigen antistoffer til påvisning af asymptomatisk infektion.	Brug i immunkompromitterede patienter Anvendes til patient med autoimmun eller inflammatoriske lidelser.	Protokol indsendelse:	28. februar 2021
			IA indsendelse:	31. december 2021
Sikkerhed og immunogenicitet hos højrisiko voksne Planlagt	Sikkerhed, immunogenicitet over 12 måneder hos svage ældre, immunkompromitterede, autoimmune og andre højrisikopersoner. Beskrivelse af COVID-19 tilfælde. N-antigen antistoffer til påvisning af asymptomatisk infektion.	Anvendelse til svage patienter med comorbiditet (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sygdom, kardiovaskulære lidelser).	Protokolindsendelse:	30. juni-2021
			Endelig CSR indsendelse:	31. december 2022
ADGANG/VAC4EU Planlagt	Vurdering af forekomsten af sikkerhedshændelser af interesse, herunder alvorlig eller atypisk COVID-19 i den virkelige verden brug af COVID-19 mRNA-vaccine.	Anafylaksi AESI-baserede sikkerhedshændelser af interesse, herunder vaccineassocieret forbedret sygdom Brug under graviditet Brug i immunkompromitterede patienter Anvendelse til svage patienter med comorbiditet (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sygdom, kardiovaskulære lidelser) Anvendes til patienter med autoimmune eller inflammatoriske lidelser	Protokolindsendelse:	28. februar 2021
			Endelig CSR indsendelse:	31-jan-2024

		Langsigtede sikkerhedsdata.		
Samadministrationsstudie med sæsonbestemt influenzavaccine Planlagt	Sikkerhed og immunogenicitet af BNT162b2 og quadrivalent sæsoninfluenzavaccine, når de administreres separat eller samtidig.	Interaktion med andre vacciner.	Protokolindsendelse:	30. september 2021
			Endelig CSR indsendelse:	31. december 2022

Ikke-interventionelle sikkerhedsundersøgelser efter godkendelse (4)

Ansøgeren foreslår 4 komplementære undersøgelser af sikkerheden i den virkelige verden af COVID-19 mRNA-vaccine, der bruger flere datakilder og undersøgelsesdesign.

Studie C4591010 vil blive udført i EU ved hjælp af primær dataindsamling til at overvåge en kohorte af vaccinerede og evaluere risikoen for sikkerhedshændelser af interesse, der afspejler AESI-listen. Et udkast til protokol C4591010 er leveret.

Derudover vil Pfizer, på vegne af ansøgeren, sponsorere et eller flere PASS ved hjælp af sekundære elektroniske sundhedsjournaldatakilder i Europa baseret på en masterovervågningsprotokol udviklet gennem ACCESS-projektet.

To yderligere undersøgelser vil blive udført ved hjælp af amerikanske data:

- o 1 undersøgelse ved hjælp af sekundære data fra EPJ fra aktive militære og deres familier (C4591011),
- o 1 undersøgelse med sekundære data fra EPJ af patienter inkluderet i Veterans Healthcare Administrationssystem (C4591012).

Udkastet til protokoller for de foreslåede sikkerhedsundersøgelser i USA (C4591011 og C4591012) er blevet leveret.

Interventionsundersøgelser (6)

Ansøgeren foreslår 6 interventionsstudier, hvoraf 2 er igangværende og 4 er planlagte.

- Studie C4591001 er en igangværende fase 1/2/3, placebokontrolleret, randomiseret, observatør-blind, dosisfindende undersøgelse for at evaluere sikkerheden, tolerabiliteten, immunogeniciteten og effektiviteten af SARS-CoV-2 RNA-vaccinekandidater mod COVID-19 hos raske individer. På tidspunktet for data cut-off dato i undersøgelse C4591001 (14. november 2020), modtog i alt 21.720 deltagere mindst én dosis af kandidatvaccinen.
- Studie BNT162-01 kohorte 13 er et igangværende multi-site (Tyskland), fase I/II, 2-delt, dosis Eskaleringsforsøg, der undersøger sikkerheden og immunogeniciteten af fire profylaktiske SARS-CoV-2 RNA-vacciner mod COVID-19 ved brug af forskellige doseringsregimer hos 30 immunkompromitterede voksne.
- Studie C4591015 er et planlagt klinisk studie til vurdering af sikkerhed og immunogenicitet hos gravide kvinder, der modtager COVID 19 mRNA-vaccine.
- Studie C4591018 er et planlagt studie af BNT162b2 i 100 voksne, der modtager en stabil dosis af immunomodulatorer til behandling af stabil reumatoid arthritis (RA), i to kohorter (50 tofacitinib, 50 TNF-hæmmere). Forsøgspersoner vil blive undersøgt for sikkerhed, immunogenicitet ved neutraliserende antistofniveauer og tegn på asymptomatisk infektion med N-antigen-antistoffer.

- Et planlagt fase II sikkerheds- og immunogenicitetsstudie (Sikkerhed og immunogenicitet i høj risiko voksne) hos op til 150 immunkompromitterede voksne (med en række primære immunkompromitterende tilstande og/eller som modtager immunkompromitterende behandlinger).
- Studie med samtidig administration med sæsonbestemt influenzavaccineundersøgelse, der undersøger sikkerheden og immunogeniciteten af Comirnaty og quadrivalent sæsoninfluenzavaccine, når de administreres separat eller samtidig.

Non-Intervention PASS under graviditet

Ansøgerens foreslåede strategi til vurdering af vaccination under graviditet vil blive implementeret i 2 etaper. Det forventes, at den første brug under graviditet vil være meget begrænset; derfor vil denne information i første omgang stamme fra de 4 af de virkelige sikkerhedsundersøgelser (C4591010, C4591011 og ACCESS/VAC4EU), beskrevet i det foregående afsnit. Undersøgelse C4591012 er fokuseret på patienter i Veterans Health Administration-systemet og forventes ikke at fange mange graviditeter i betragtning af kildepopulationens demografi.

Resultaterne fra undersøgelsesernes foreløbige analyse (hvor planlagt) vil danne grundlag for en strategi til vurdering af graviditetsresultater, efterhånden som vaccination under graviditet udvides. Ansøgeren vil overveje etablerede EU-anbefalinger inden for graviditetsforskning, såsom CONSIGN (COVID-19-infektion og lægemidler under graviditet), når der udvikles graviditetsrelaterede undersøgelsesmål. Ansøgerens forpligtelse og overvejelser noteres til at evaluere graviditetsresultater i et PASS ved hjælp af etablerede EU-graviditetsforskningsanbefalinger såsom CONSIGN (COVID-19 INFEKTION OG MEDICINER under graviditet) ved udvikling af graviditetsrelaterede undersøgelsesmål. Yderligere gennemførlighedsanalyser afventes med RMP-opdateringer efter godkendelse.

Ikke-interventionel undersøgelse af effektivitet efter godkendelse (1)

Ansøgeren vil udføre mindst én ikke-interventionsundersøgelse (test negativt design) af personer, der præsenterer sig på hospitalet eller skadestuen med symptomer på potentiel COVID-19-sygdom i en virkelig verden (C4591014). Effektiviteten af COVID-19 mRNA-vaccine vil blive estimeret i forhold til laboratoriebekræftet COVID 19-sygdom, der kræver indlæggelse på akutafdelingen (ED) eller hospital, hvor SARS-CoV-2 er identificeret. Disse undersøgelser vil gøre det muligt at bestemme effektiviteten af Pfizers vaccine i en virkelig verden og mod alvorlig sygdom og i specifikke race-, etniske og aldersgrupper. De undersøgelser, der foreslås nedenfor, er under evaluering som potentielle forpligtelser; undersøgelser præsenteres efter geografisk område (USA og EU).

Overordnede konklusioner om lægemiddelovervågningsplanen

Den foreslåede udviklingsplan for lægemiddelovervågning efter godkendelse er tilstrækkelig til at identificere og karakterisere risiciene ved produktet.

Rutinemæssig lægemiddelovervågning er fortsat tilstrækkelig til at overvåge effektiviteten af risikominimeringen foranstaltninger.

Planer for effektundersøgelser efter godkendelse

Ingen foreslået.

Risikominimeringsforanstaltninger

Rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger

Potentielle medicineringsfejl

Ansøgeren inkluderede en diskussion om potentielle medicineringsfejl, som er godkendt:

Folkesundhedstilgange i stor skala til massevaccination kan repræsentere ændringer i standardvaccinebehandlingsprocessen og derved potentielt introducere risikoen for medicineringsfejl relateret til: rekonstituering og administration, vaccinationsplan, opbevaringsbetingelser, fejl forbundet med et multidosis-hætteglas og én gang andre COVID-19-vacciner er tilgængelige, forveksling med anden COVID-19

vacciner. Disse potentielle medicineringsfejl afbødes gennem oplysningerne i produktresuméet og yderligere materialer til sundhedsudbydere, som vil blive stillet til rådighed for medlemsstaterne for at blive integreret i den nationale kommunikationskampagne efter behov.

- SmPC (afsnit 6.6) indeholder instruktioner til rekonstitution og administration, vaccinationsskema, og opbevaringsbetingelser for COVID-19 mRNA-vaccinen.
- En plakat med trin-for-trin instruktion til vaccineopbevaring, dosisplanlægning og forberedelse, og administration er tilgængelig, som kan vises iøjnefaldende i omgivelser, hvor vaccinen skal administreres til løbende reference.
- Brochurer til sikker håndtering af vaccinen og tør is vil ledsage vaccineforsendelser.
- Opkaldscentre for medicinsk information vil være tilgængelige for sundhedsudbydere at indhente oplysninger om brug af vaccinen.
- Sporbarheds- og vaccinationspåmindelseskort vil blive forsynet med det fortrykte producentnavn, vaccinationsdatoer, batch/parti som en afhjælpende indsats for potentiel forveksling mellem vacciner.
- Peel-off etiketter med parti-/batchnummer

Disse tilgængelige ressourcer vil informere sundhedsudbydere om den korrekte forberedelse og administration af vaccinen og reducere potentialet for medicineringsfejl i forbindelse med en massevaccinationskampagne. Derudover informerer patientinformationsfolderen og, i de MS'er, hvor det er relevant, et sporbarheds- og vaccinationspåmindelseskort patienterne om den modtagne vaccine, så en serie fuldføres med det samme produkt.

Sammenfatning af yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Ingen foreslået.

Ansøgeren anførte, at rutinemæssige risikominimeringsaktiviteter er tilstrækkelige til at håndtere lægemidlets sikkerhedsproblemer. Dette er acceptabelt.

Sikkerhedsbekymring	Risikominimering Foranstaltninger	Lægemiddelovervågningsaktiviteter
Vigtige identificerede risici		
Anafylaksi	<u>Rutinmæssig risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> SmPC afsnit 4.4. og 4.8. <u>Yderligere risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> <u>Ingen.</u>	<u>Rutinmæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter ud over</u> <u>rapportering af bivirkninger og signaldetektion:</u> DCA er beregnet til at lette indfangningen af kliniske detaljer om potentielle anafylaktiske reaktioner hos personer, der har modtaget COVID-19 mRNA-vaccine <u>Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter:</u> Undersøgelser (Endelig CSR Forfaldsdate): • C4591001 (31. august 2023) • C4591010 (31. marts 2024) • C4591011 (31. december 2023) • C4591012 (31. december 2023) • ACCESS/VAC4EU (31. jan-2024).
Vigtige potentielle risici		
Vaccine-associeret forbedret sygdom (VAED) inklusive Vaccine-associeret forbedret luftvejssygdom (VAERD)	<u>Rutinmæssig risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> Ingen. <u>Yderligere risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> Ingen risikominimering foranstaltninger.	<u>Rutinmæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter ud over</u> <u>rapportering af bivirkninger og signaldetektion:</u> DCA er beregnet til at lette indfangningen af kliniske detaljer om arten og sværhedsgraden af COVID-19 sygdom hos personer, der har modtaget COVID-19 mRNA-vaccinen og forventes at give indsigt i potentielle tilfælde af vaccinemanglende effekt eller VAED <u>Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter:</u> Undersøgelser (Endelig CSR Dee Date) • C4591001 (31. august 2023) • C4591011 (31. december 2023) • C4591012 (31. december 2023) • ACCESS/VAC4EU (31. jan-2024).
Manglende information		
Brug under graviditet og under amning	<u>Rutinmæssig risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> SmPC afsnit 4.6; PL afsnit 2.	<u>Rutinmæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter ud over</u> <u>rapportering af bivirkninger og signaldetektion:</u> Ingen.

Sikkerhedsbekymring	Risikominimering Foranstaltninger	Lægemiddelovervågningsaktiviteter
	<u>Yderligere risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> Ingen risikominimering foranstaltninger.	<u>Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter:</u> Undersøgelser (Endelig CSR Dee Date) • C4591010 (31. marts 2024) • C4591011 (31. december 2023) • C4591015 (30. april 2023) • ACCESS/VAC4EU (31. jan-2024).
Anvendelse til immunkompromitterede patienter	<u>Rutinemæssig risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> SmPC afsnit 4.4 og 5.1. <u>Yderligere risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> Ingen risikominimering foranstaltninger.	<u>Rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter ud over</u> <u>rapportering af bivirkninger og signaldetektion:</u> Ingen. <u>Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter:</u> Undersøgelser (Afsluttende CSR eller IA Forfaldsdato) • BNT162-01 Kohorte 13 (IA: 30. september 2021, CSR: 31. december 2022) • C4591018 (IA: 31. december 2021) • C4591011 (31. december 2023) • C4591012 (31. december 2023) • ACCESS/VAC4EU (31. jan-2024).
Anvendelse til svage patienter med comorbiditet (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), diabetes, kronisk neurologisk sygdom, kardiovaskulære lidelser)	<u>Rutinemæssig risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> SmPC afsnit 5.1. <u>Yderligere risikominimering</u> <u>foranstaltninger:</u> Ingen risikominimering foranstaltninger.	<u>Rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter ud over</u> <u>rapportering af bivirkninger og signaldetektion:</u> Ingen. <u>Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter:</u> Undersøgelser (afsluttende CSR-indsendelsesdato) • C4591001-undersæt (31. august 2023) • C4591011 (31. december 2023) • C4591012 (31. december 2023) • ACCESS/VAC4EU (31. jan. 2024) • Sikkerhed og immunogenicitet hos højrisiko voksne (31. december-2022).

Sikkerhedsbekymring	Risikominimering Foranstaltninger	Lægemiddelovervågningsaktiviteter
Anvendes til patienter med autoimmun eller inflammatoriske lidelser	<u>Rutinemæssig risikominimering</u> foranstaltninger: Ingen. <u>Yderligere risikominimering</u> foranstaltninger: Ingen risikominimering foranstaltninger.	<u>Rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter ud over rapportering af bivirkninger og signaldetektion:</u> Ingen. <u>Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter:</u> • C4591011 (31. december 2023) • C4591012 (31. december 2023) • C4591018 (31. december 2021) • ACCESS/VAC4EU (31. jan-2024).
Interaktion med andre vacciner	<u>Rutinemæssig risikominimering</u> foranstaltninger: SmPC afsnit 4.5. <u>Yderligere risikominimering</u> foranstaltninger: Ingen risikominimering foranstaltninger.	<u>Rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter ud over rapportering af bivirkninger og signaldetektion:</u> Ingen. <u>Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter:</u> • Samtidig administrationsundersøgelse med sæsonbestemt influenzavaccine (31. dec. 2022).
Langsigtede sikkerhedsdata	<u>Rutinemæssig risikominimering</u> foranstaltninger: Ingen. <u>Yderligere risikominimering</u> foranstaltninger: Ingen risikominimering foranstaltninger.	<u>Rutinemæssige lægemiddelovervågningsaktiviteter ud over rapportering af bivirkninger og signaldetektion:</u> Ingen. <u>Yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter:</u> Undersøgelser (endelig CSR-forfaldsdato eller IA CSR-indsendelse) • C4591001 (31. august 2023) • C4591010 (31. marts 2024) • C4591011 (31. december 2023) • C4591012 (31. december 2023) • ACCESS/VAC4EU (31. jan-2024).

Overordnede konklusioner om risikominimeringsforanstaltninger

De foreslåede risikominimeringsforanstaltninger er tilstrækkelige til at minimere risiciene ved produktet i den eller de foreslåede indikationer.

Resumé af risikostyringsplanen

Det offentlige resumé af RMP er acceptabelt.

Konklusion om RMP

CHMP og PRAC mente, at risikostyringsplanen version 1.0 er acceptabel.

2.8. Lægemiddelovervågning

Lægemiddelovervågningssystem

CHMP fandt, at det resumé af lægemiddelovervågningssystemet, som ansøgeren indsendte, opfylder kravene i artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

Krav til indsendelse af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter

Kravene til indsendelse af periodiske sikkerhedsopdateringer for dette lægemiddel er angivet i bilag II, afsnit C i CHMP's udtalelse. Under varigheden af COVID-19-pandemisituationen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen endvidere indsende sammenfattende sikkerhedsrapporter indsendt til EMA, herunder spontant rapporterede data og data fra compassionate use og programmer for udvidet adgang. Ansøgeren anmodede ikke om tilpasning af PSUR-cyklussen til den internationale fødselsdato (IBD). Den nye EURD-listepost vil derfor bruge EBD til at bestemme de kommende datalåsepunkter.

2.9. Produkt information

2.9.1. Brugerkonsultation

Resultaterne af brugerkonsultationen med målgrupper på den af ansøgeren indsendte indlægsseddel viser, at indlægssedlen opfylder kriterierne for læsbarhed som fastsat i Vejledning om læsbarhed af etiketten og indlægssedlen for lægemidler til human brug.

2.9.2. Undtagelser fra mærkning

Følgende undtagelser fra mærknings- og serialiseringskravene er givet på grundlag af artikel 63.3 i direktiv 2001/83/EF. Derudover skal de bevilgede undtagelser ses i sammenhæng med den fleksibilitet, der er beskrevet i spørgsmål og svar om mærkningsfleksibilitet for COVID-19-vacciner (EMA/689080/2020 rev.1, fra 16. december 2020)⁵, som har til formål at lette covid-19-vaccineudvikleres beredskabsarbejde og den tilhørende logistik af tidlige udskrivning af emballageaktiviteter. Det endelige mål er at lette den store og hurtige udbredelse af COVID 19-vacciner til EU-borgere inden for de eksisterende juridiske rammer.

Undtagelser fra mærkning

USA emballagespecifikke undtagelser (gyldige for december '20 og januar '21)

Alle EU-medlemsstater (MS'er) samt Norge og Island er blevet enige om at give en midlertidig

⁵ Tilgængelig på https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-labelling-flexibilities-covid19-vaccines_en.pdf, sidst konsulteret den 21. december 2021.

undtagelse for at tillade markedsføring på EU-markedet af amerikansk emballage på følgende betingelser:

- en. Gyldigheden er kun midlertidig, og indehaveren af markedsføringstilladelsen skal skifte til EU-mærkningskravene inden februar '21;
- b. Den amerikanske pakke vil have inkluderet en Quick Response (QR) kode, som vaccinemodtageren kan scanne og få adgang til indlægssedlen (PL) på hans/hendes nationale sprog;
- c. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal levere en separat trykt PL på det eller de nationale sprog for de medlemsstater, der kræver det, dvs. Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tjekkiet, Frankrig og Grækenland. Alle andre medlemsstater, der har givet en midlertidig dispensation for en kun EN PL, vil modtage 5 trykte kopier af EN PL med hver forsendelse af vaccinen.

EU-emballagespecifikke undtagelser (fra februar '21 og fremefter)

en. Ydre og øjeblikkelig mærkning leveres kun på engelsk.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for ydre og øjeblikkelig mærkning på alle EU-sprog inden 2. kvartal 2022. Denne undtagelse er begrundet i kravene til dybfrost opbevaring/forsendelse og nødvendigheden af at mærke partier på forhånd. Produktion af forskellige vaccinepakker på forskellige sprog vil reducere effektiviteten i forsyningskæden betydeligt. De mange ændringer på pakkelinjer vil resultere i betydelige tids- og kapacitetstab og vil bremse den hurtige udbredelse af COVID-19-vacciner. Desuden vil mærkning kun på engelsk bedre hjælpe med at håndtere en mangelsituation i ét land ved straks at bruge forsyningen fra et andet land.

b. En trykt indlægsseddel vil blive leveret på det eller de nationale sprog for de medlemsstater, der kræver det, dvs. Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tjekkiet, Frankrig og Grækenland. Alle andre medlemsstater, der har givet en midlertidig fritagelse for en PL kun EN, vil modtage 5 trykte kopier af EN PL med hver forsendelse af vaccinen. Derudover vil en QR-kode trykt på den ydre etiket og PL give adgang til indlægssedlen på det/de nationale sprog.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal levere en trykt indlægsseddel på alle EU-sprog senest 2. kvartal 2022.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal samarbejde med de nationale kompetente myndigheder (bortset fra de 6 nævnt ovenfor) for at drøfte og fremskynde leveringen af PL'er på de pågældende medlemsstaters respektive nationale sprog. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også kontakte MS'erne direkte for at blive enige om det nøjagtige antal PL'er, der skal distribueres, igen i overensstemmelse med de offentliggjorte Q&A om mærkningsfleksibilitet.

c. Den blå boks vil blive udeladt for de indledende batches. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal levere den blå boks via en QR-kode på et senere tidspunkt efter aftale om nøjagtigt tidspunkt for implementering med de nationale kompetente myndigheder i hver medlemsstat.

d. Medtagelsen af EU-markedsføringstilladelsesnummeret i mærkningen vil blive implementeret med skiftet fra amerikansk emballage til EU-kompatible pakker i februar 2021.

Fritagelse fra forpligtelsen til serialisering

USA emballagespecifikke undtagelser (gyldige for december '20 og januar '21)

en. Det er acceptabelt, at den amerikanske pakke vil blive markedsført på EU-markedet uden serialisering i henhold til EU's MKS-krav. Kun GTIN (Global Trade Item Number) vil være fælles for USA og EU, og dette vil blive trykt på den amerikanske pakke.

EU-emballagespecifikke undtagelser (fra februar til marts '21)

- Alle EU-medlemsstater har accepteret en midlertidig undtagelse fra serialisering for EU-pakken fra februar til slutningen af marts 2021.

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge to statusrapporter om serialiseringen: en første senest den 1. februar '21 og en anden senest den 1. marts '21 med henvisning til detaljer om de opnåede fremskridt med hensyn til at sikre overholdelse, f.eks. bevis for anskaffelse af det relevante udstyr, datoen for valideringen, beviset for kontrakten for at oprette forbindelse til European Medicines Verification Organisation.

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for yderligere afbødende foranstaltninger, f.eks. øjeblikkelig indberetning af ethvert stjålet produkt i fritagelsesperioden, indberetning af enhver forfalsket eller forfalsket vaccine i EU eller tredjelande i det lovlige udbud eller på internettet, afstemning af det produkt, der distribueres og bruges i respektive territorium.

2.9.3. Quick Response (QR) kode

En anmodning om at inkludere en QR-kode i mærkningen og indlægssedlen med det formål at give information til sundhedspersonale og vaccinemodtagere er indgivet af ansøgeren og er fundet acceptabel.

Følgende elementer er aftalt at blive leveret via en QR-kode:

- Resumé af produktegenskaber
- Indlægssedlen
- Retningslinjer for sikker håndtering af tøris •
- Retningslinjer for forsendelse og håndtering Brochure •
- Video om forberedelse og administration
- Opbevaring og håndtering af video
- Returnering af den termiske forsendelsescontainer-video
- Hvordan man forbereder og administrerer plakat
- Sporbarheds- og vaccinationspåmindelseskort
- Returnering af den termiske forsendelsescontainerbrochure
- Brochure om genopfyldning af tøris
- Link til rapportering af bivirkninger

2.9.4. Yderligere overvågning

I henhold til artikel 23, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004 er Comirnaty (COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosid-modificeret)) optaget på den supplerende overvågningsliste, da den indeholder et nyt aktivt stof, som den 1. januar 2021, var ikke indeholdt i noget lægemiddel, der er godkendt i EU, og det er godkendt under en betinget markedsføringstilladelse.

Derfor indeholder produktresuméet og indlægssedlen en erklæring om, at dette lægemiddel er genstand for yderligere overvågning, og at dette vil muliggøre hurtig identifikation af nye sikkerhedsoplysninger. Udsagnet indledes med en omvendt ligesidet sort trekant.

3. Benefit-Risk Balance

3.1. Terapeutisk kontekst

3.1.1. Sygdom eller tilstand

COVID-19 er en infektionssygdom forårsaget af en nyopdaget coronavirus, SARS-CoV-2, som dukkede op i Wuhan-provinsen i Kina i 2019 og har spredt sig over hele verden i løbet af 2020 lige siden, hvilket fik WHO til at erklære en pandemi den 11. marts 2020. Virussen inficerer primært luftvejene og forårsager et bredt spektrum af luftvejsinfektioner fra asymptomatisk infektion til alvorligt akut respiratorisk syndrom (SARS). Pandemien fortsætter på trods af hidtil usete bestræbelser på at kontrollere udbruddet. Ifølge ECDC omfatter histologiske fund fra lungerne diffuse alveolære skader svarende til lungeskade forårsaget af andre luftvejsvira, såsom MERS-CoV og influenzavirus. Et karakteristisk kendetegn ved SARS-CoV-2-infektion er vaskulær skade med alvorlig endotelskade, udbredt trombose, mikroangiopati og angiogenese.

Pr. 1. december 2020 har der været >63 millioner globalt bekræftede COVID-19-tilfælde og >1,4 millioner dødsfald, med 191 lande/regioner berørt.

På tidspunktet for indsendelsen af denne markedsføringsansøgning fortsætter bekræftede tilfælde og dødelighed med at stige globalt. Den igangværende pandemi er fortsat en væsentlig udfordring for folkesundheden og økonomisk stabilitet på verdensplan.

Comirnaty er beregnet til aktiv immunisering mod SARS-CoV-2 og derved forebygge COVID-19.

3.1.2. Tilgængelige terapier og udekkede medicinske behov

Der findes i øjeblikket ingen godkendt vaccine i EU til at forhindre COVID-19. Adskillige udviklingsprogrammer er i gang globalt, og i øjeblikket er andre applikationer under evaluering af regulerende myndigheder verden over. Der er en meget høj global efterspørgsel efter vacciner til at hjælpe med at begrænse pandemien og mindske morbiditet og dødelighed i risikogrupper.

3.1.3. Vigtigste kliniske undersøgelser

Den kliniske udvikling består af et FIH fase 1-studie (BNT162-01) i yngre og ældre voksne (18-55 år og 56-85 år), der sammenligner 4 vaccinekandidater og et pivotalt klinisk studie, C4591001 (eller BNT162-02).

Det pivotale studie er et fase 1/2/3 placebokontrolleret, randomiseret, observatørblindt, dosisfindende multicenterstudie udført i USA (startdato 4. maj 2020), Argentina, Brasilien, Tyrkiet, Tyskland og Sydafrika, at evaluere sikkerheden, immunogeniciteten og effektiviteten af en SARS-CoV-2 mRNA-vaccinekandidat mod COVID-19 hos raske voksne. Fase 1-delen af studiet var designet til dosisevaluering af 2 vacciner: BNT162b1 og BNT162b2 hos yngre (18-55 år) og ældre (65-85 år) voksne. Fase 2-delen var designet til at bekræfte sikkerheden og immunogeniciteten af den udvalgte vaccine, BNT162b2, hos de første 360 forsøgspersoner, der blev indskrevet i fase 2/3-delen af studiet.

Fase 2/3-delen af studiet var designet til at indskrive op til 43.998 forsøgspersoner (randomiseret 1:1 til BNT162b2 eller placebo) til at modtage BNT162b2 i en dosis på 30 µg givet som 2 im-injektioner med 21 dages mellemrum (inden for 19 til 42 dage). dage), for en effektivitetsvurdering ud over sikkerheds- og eksplorative immunogenicitetsvurderinger.

Det primære endepunkt var symptomatisk COVID-19-incidens pr. 1000 personårs opfølgning baseret på centralt eller lokalt bekræftet nukleinsyreamplifikationstest (NAAT) hos forsøgspersoner uden serologisk eller virologisk bevis for SARS-CoV-2-infektion før og under vaccinationsregimen (tilfælde bekræftet 7 dage efter dosis 2) og hos forsøgspersoner med og uden tegn på SARS-CoV-2-infektion før og under vaccination. Undersøgelsen var hændelsesdrevet, dvs. den endelige effektanalyse skulle udløses af 162 tilfælde; i praksis blev der nået 170 sager.

3.2. Gunstige virkninger

Den samlede vaccineeffektivitet mod symptomatisk laboratoriebekræftet COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 var 95,0 % (95 % CI 90,0, 97,9) hos forsøgspersoner 16 år uden forudgående tegn på SARS CoV2-infektion og 94,6 % (95 % CI 89,6) , 97,6) hos alle forsøgspersoner uanset tidligere tegn på SARS CoV-2-infektion (primært endepunkt). Dette resultat opfyldte de forud specificerede succeskriterier.

Vaccineeffektiviteten efter dosis 1 til før dosis 2 var 52,4 % (95 % CI 29,5, 68,4). Vaccineeffektiviteten fra 10 dage efter dosis 1 til før dosis 2 blev estimeret til at være 86,7 % (95 % CI 68,6, 95).

Effektanalyserne i den alle-tilgængelige effektpopulation (inklusive deltagere, der havde protokolbrud), viste konsistente resultater med dem i den primære analysepopulation. Effektanalyserne ved hjælp af CDC definerede symptomer til at identificere et COVID-19 tilfælde gav lignende effektivitetsresultater som de primære endepunkter.

VE i hver analyseret demografisk undergruppe, som defineret efter alder (inklusive forsøgspersoner >65 år), køn, race, etnicitet og land og hos personer med komorbiditeter inklusive fedme, diabetes, hypertension og hjerte-lungesygdomme var >90%. I den overvægtige befolkning var VE 95,4 % (CI 95 % 86,0 %, 99,1 %).

VE blandt 65-74-årige var 92,9% (CI95% 53,1%, 99,8%). VE blandt >75-årige var 100% (CI95% -13,1%, 100,0) med 0 tilfælde i vaccinegruppen og 5 tilfælde i placebogruppen. VE blandt >65 år og i risiko for svær COVID-19 var 91,7 % (95 % 44,2 %, 99,8 %).

Sekundære effektivitetsanalyser antydede fordele ved vaccinen til at forebygge svær COVID-19, men antallet af tilfælde efter anden dosis var meget lavt, 1 tilfælde i vaccinegruppen og 4 tilfælde i placebogruppen. Ved at tælle tilfælde fra efter dosis 1 var der 1 tilfælde i vaccinegruppen og 9 tilfælde i placebogruppen.

Fase 1- og fase 2-immunogenicitetsdata fra både det pivotale studie C4591001 og det understøttende studie BNT162-01 har vist robuste humorale responser efter vaccination med 2 doser BNT162b2 ved 30 yg hos både yngre (18-55 år) og ældre voksne (aldersgrupper 56 år -85 år og 65-85 år), og både hvad angår neutraliserende antistoffer og IgG-antigenbindende antistoffer. Den anden dosis givet 21 dage efter dosis 1 inducerede en markant boostende effekt hos både yngre og ældre voksne. Svarene var generelt hurtigere og højere hos yngre voksne end hos ældre voksne. Niveauerne af neutraliserende antistoftitre var moderate 21 dage efter dosis 1. Toppen af neutraliserende antistoftitre blev nået 14 dage efter dosis 2 hos ældre voksne versus 7 dage efter dosis 2 hos yngre voksne. Immunresponser blev opretholdt op til 1 måned efter dosis 2 i begge aldersgrupper baseret på tilgængelige data.

Undersøgelse BNT162-01 giver bevis for T-celle-medieret immunrespons, hvor antigen-induceret IFN γ -ekspression viser en Th1 CD4+- og CD8+-fænotype efter den anden vaccinedosis. For 30 yg dosis-kohorten vaccineret med BNT162b2, viste CD4- og CD8-cytokinresponser den samme intensitet hos voksne og ældre voksne.

Immunogenicitetsresultaterne betragtes kun som understøttende på dette stadium, da der ikke er etableret nogen sammenhæng mellem beskyttelse. Immunreaktionerne understøtter behovet for to doser, som neutraliserende antistof

niveauer steg væsentligt efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis. Cellemedierede immunrespons blev påvist i meget få forsøgspersoner i fase 1, men bekræfter et Th1-domineret cytokinmønster.

3.3. Usikkerhed og begrænsninger omkring gunstige effekter

Baseret på de tilgængelige begrænsede data kan der ikke drages nogen pålidelig konklusion om vaccinnens effektivitet mod svær COVID-19 fra 7 dage efter den anden dosis (sekundært effektmål). Den estimerede effektivitet mod svær COVID-19, der opstod mindst 7 dage efter dosis 2, var 66,4 % med et stort og negativt nedre bundet CI (95 % CI: -124,8 %; 96,3 %). Kun et begrænset antal hændelser forekom på skæringsdatoen for analysen (1 og 4 tilfælde i henholdsvis vaccine- og placebogruppen). Den bageste sandsynlighed for den sande vaccineeffektivitet ≥ 30 % (74,29 %) opfyldte ikke det forud specificerede succeskriterium.

Effekten mod den alvorlige sygdom på tværs af undergrupper, især visse populationer med høj risiko for svær COVID-19, kan derfor ikke estimeres (ældre og forsøgspersoner med komorbiditet).

Effekten mod asymptomatisk infektion er ikke tilgængelig, men på trods af alle begrænsningerne vil den blive vurderet gennem serokonvertering af N-bindende antistoffer i BNT162b2 og placebo-modtagere, som ikke har oplevet COVID-19.

Det pivotale studie var ikke designet til at vurdere effekten af vaccinen mod overførsel af SARS CoV-2 fra forsøgspersoner, der ville blive inficeret efter vaccination. Vaccinnens effektivitet til at forhindre SARS-CoV-2-udskillelse og overførsel, især fra personer med asymptomatisk infektion, kan kun evalueres efter godkendelse i epidemiologiske eller specifikke kliniske undersøgelser.

Beskyttelsens varighed er i øjeblikket fulgt op i ca. 100 dage efter dosis 1. Data om længerevarende beskyttelse forventes i det omfang, at det igangværende fase 3-studie kan fortsætte som planlagt med en placebogruppe. Vurderingen af virkningen over en periode på mindst 6 måneder forventes at bestemme behovet og det passende tidspunkt for en booster-dosis.

Der ser ud til at være mindst en delvis indtræden af beskyttelse efter den første dosis, men dette er stadig ubekræftet på dette stadium.

Der er meget begrænsede eller ingen data hos immunkompromitterede personer og hos gravide kvinder. Effekten hos forsøgspersoner i alderen 16-17 år er ekstrapoleret fra unge voksne, da der ikke blev rapporteret nogen sygdomstilfælde i denne lille gruppe på dette stadium.

Tilgængelige data er ikke tilstrækkelige til at fastslå effektiviteten hos personer, der er seropositive for SARS-CoV-2 ved baseline, og forsøgspersoner med en kendt historie med COVID-19. Imidlertid forventes effekt i denne gruppe, i det omfang de ikke er naturligt beskyttet mod geninfektion, som i øjeblikket er ufuldstændigt karakteriseret.

3.4. Ugunstige virkninger

Comirnatys sikkerhed blev evalueret hos deltagere på 16 år og ældre i 2 kliniske undersøgelser (BNT162-01 og C4591001), som omfattede 21.744 deltagere, der har modtaget mindst én dosis Comirnaty.

I undersøgelse C4591001 fik i alt 21.720 deltagere på 16 år eller ældre mindst 1 dosis Comirnaty, og i alt 21.728 deltagere på 16 år eller ældre fik placebo (inklusive 138 og 145 unge på 16 og 17 år i henholdsvis vaccine- og placebo grupper). I alt 20.519 deltagere på 16 år eller ældre fik 2 doser Comirnaty.

På tidspunktet for analysen af undersøgelse C4591001 blev i alt 19.067 (9.531 Comirnaty og 9.536 placebo) deltagere på 16 år eller ældre vurderet for sikkerhed i mindst 2 måneder efter den anden dosis Comirnaty. Dette omfattede i alt 10.727 (5.350 Comirnaty og 5.377 placebo) deltagere i alderen 16 til 55 år og i alt 8.340 (4.181 Comirnaty og 4.159 placebo) deltagere 56 år og ældre. Reaktogenicitet blev evalueret i en undergruppe af 8183 forsøgspersoner (n=4093 vaccinerede; n=4090 placebo) op til 7 dage efter hver dosis.

Med hensyn til reaktogenicitet var de hyppigste bivirkninger hos deltagere 16 år og ældre smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi og kulderystelser (> 30 %), artralgi (> 20 %), pyreksi og hævelse på injektionsstedet (> 10 %). Alle reaktioner var sædvanligvis milde eller moderate i intensitet og forsvandt inden for få dage efter vaccination. En lidt lavere frekvens af reaktogenicitetsbegivenheder var forbundet med højere alder. Hyppigheden af hovedpine, træthed og feber var højere efter dosis 2 i begge aldersgrupper.

Med hensyn til bivirkninger blev der rapporteret mindst én bivirkning hos 21 % af de vaccinerede forsøgspersoner og i 13 % af placeboarmen. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger var lav (<1%) i begge undersøgelsesarme. De hyppigst rapporterede SOC var "generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet (11,9 % vs 2,9 %)", "muskuloskeletale reaktioner" (5,5 % vs 2,1 %) og "lidelser i nervesystemet" (4,2 % vs 2,1 %). PT'er bestod hovedsageligt af typiske vaccinerreaktioner såsom smerter på injektionsstedet, hovedpine, feber, træthed, utilpashed samt myalgi og artralgi.

For forsøgspersoner med en opfølgning på ≥2 måneder blev SAE rapporteret med en lav frekvens (0,5-0,6%) i både vaccine- og placebogruppen, uden klinisk betydningsfulde forskelle efter alder, baseline serostatus, etnicitet, race eller køn. Lymfadenopati og kvalme blev rapporteret at forekomme oftere i vaccinegruppen sammenlignet med placebogruppen i hele den inkluderede forsøgspopulation (henholdsvis 0,4 % og 0,6 % højere rate end placebo). Numeriske ubalancer i rapporteringen blev observeret for søvnløshed, pruritus på injektionsstedet og smerter i ekstremiteter. Da disse er understøttet af et biologisk plausibelt forhold til vaccination, afspejles disse AE'er i produktresuméet.

Akut perifer lammelse blev rapporteret i 4 mod 0 tilfælde (vaccine vs. placebo) i hele undersøgelsespopulationen, hvoraf 2 tilfælde blev anset for at være relateret til undersøgelsesbehandling (se afsnit 2.6.10). Ved akut perifer lammelse er der en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng til vaccination og bør derfor inkluderes i produktresuméet.

I de ~38.000 forsøgspersoner med en median på 2 måneders sikkerhedsopfølgning efter dosis 2 rapporterede ingen en øjeblikkelig AE (forekom inden for 30 minutter efter dosering), som var indikativ for en allergisk reaktion på vaccine. Tre rapporter om anafylaksi blev identificeret under vaccinationskampagner på det tidspunkt, hvor denne rapport blev skrevet.

Der er observeret få tilfælde af overfølsomheds-/immuniseringsreaktioner med vaccinen (13 mod 6 tilfælde) i hele undersøgelsespopulationen. Overfølsomhed skal anføres i produktresuméet, afsnittet 4.8.

3.5. Usikkerhed og begrænsninger omkring ugunstige effekter

Langtidssikkerhedsdata er ikke tilgængelige på dette stadium, men fase 2/3-studiet vil følge de inkluderede forsøgspersoner op til 2 år efter vaccination, så disse data forventes efter godkendelse.

Bivirkninger var lidt lavere hos forsøgspersoner, der var seropositive over for SARS-CoV-2 ved baseline (22 % vs. 27 % hos seronegative), men antallet af sådanne forsøgspersoner var begrænset (vaccineret n=558; placebo n=590).

Data om immunkompromitterede personer er begrænsede, da kun 196 deltagere med stabil HIV-infektion var inkluderet i undersøgelsen. Der blev ikke fundet nogen specifikke sikkerhedsproblemer.

Data fra eksponering under graviditet er meget begrænsede. Indtil skæringsdatoen er 23 graviditeter blevet rapporteret i fase 2/3-studiet og vil blive fulgt op med henblik på udfald.

Flere langsigtede farmakoepidemiologiske sikkerhedsundersøgelser er planlagt til at blive udført for at bekræfte sikkerhedsprofilen i den allerede undersøgte population såvel som i en bredere population, herunder gravide, immunkompromitterede og meget ældre forsøgspersoner.

Der er ingen tilgængelige data om interaktion med andre vacciner givet ved samtidig administration.

I fase 2/3-studiet var det samlede antal inkluderede forsøgspersoner i alderen 16-17 år mindre sammenlignet med andre aldersgrupper (n=138 BNT162b; n=145 placebo), men der blev ikke identificeret sikkerhedsproblemer.

Der er fortsat usikkerhed om årsagssammenhæng mellem akut perifer lammelse og vaccination på grund af det begrænsede antal tilfælde, som er i overensstemmelse med baggrundsrater. Ikke desto mindre vil ansigtslammelse blive inkluderet som en uønsket hændelse af særlig interesse (AESI) til overvågning af lægemiddelovervågning og i de aktive overvågningsstudieprotokoller.

Selvom der bortset fra ansigtslammelser, hvis ætiologi i øjeblikket er ukendt, ingen mulige autoimmune bivirkninger identificeret som årsagsrelaterede til vaccination, kan sjældne hændelser af denne art ikke ekskluderet baseret på størrelsen af det tilgængelige datasæt.

Baseret på ikke-kliniske data med MERS- og SARS-vacciner er der en teoretisk risiko for vaccineassocieret forstærket sygdom (VAED) inklusive vaccineassocieret forstærket respiratorisk sygdom (VAERD), men ingen tilfælde blev identificeret i kliniske studier med COVID-19-vacciner , herunder Comirnaty, og karakteriseringen af immunresponsen indikerer ikke en risikoprofil i denne henseende (Th1 skæv).

Denne vaccine indeholder to nye komponenter (kationisk lipid ALC-0315 og PEGyleret flydende ALC-0159) i LNP, som der er begrænset erfaring med. Der er stadig nogle usikkerheder med hensyn til ALC-0315's lange halveringstid. Med hensyn til PEG-relateret toksicitet, som vides at afhænge af dosis, dosishyppighed, behandlingsvarighed og molekylvægt af PEG-proteinet, forventes immunogenicitet ikke at være et problem på grund af den lave molekylvægt af denne PEG (<2KDa). De videnskabelige data, der er tilgængelige på dette stadium, giver ikke anledning til mærkbare bekymringer vedrørende immunogenicitet eller immunotoksicitet af PEG, men

aktuelle beviser er ikke endelige.

3.6. Effekttabel

Tabel 20 Effekttabel for Comirnaty beregnet til aktiv immunisering for at forhindre COVID 19 forårsaget af mod SARS-CoV-2 hos personer 16 år og ældre (data cut-off: 14 november 2020)

Effekt	Kort Descripti på	Enhed	BNT162b2 (30 yg)	Placebo	Usikkerheder / Bevisstyrke	Referencer
Gunstige virkninger						
Vaccineeffektivitet	Først COVID-19 forekomst fra 7	% (95 % CI)	95,0 (90,0, 97,9)			

Effekt	Kort	Enhed	BNT162b2 (30 yg)		Placebo		Usikkerheder / Bevisstyrke	Referencer
	dage efter Dosis 2, uden forudgående SARS COV-2, samlet set	Sager/ Antal forsøgspersoner i risiko for endepunktet	8/ 17411		162/ 17511		Robuste data med lignende effekt bekræftet i alle aldersundergrupper (16-64YOA, >65YA, 65- 74YOA, >75YOA)	Evaluerbar effektpopulation (7 dage efter dosis 2) - Studie C495100
	Patienter i alderen ≥65	% (95 % CI)	94,7 (66,7, 99,9)					
		Sager/ Antal forsøgspersoner i risiko for endepunktet	1/3848		19/3880			
Ugunstige virkninger								
Lymfadenopati		% (nævner)	0,3 % (n=21720)		0 % (N=21728)		Lille antal tilfælde, kort varighed af opfølgning	Alle tilmeldte Fase 2/3 deltagere
Ansigtsbehandling lammelse		Antallet af sager	4		1			
Hypersensitivitet/immun enhedsreaktion		Antallet af sager	13		6			
			Stolpe dosis 1	Stolpe dosis 2	Stolpe dosis 1	Stolpe dosis 2	Forbigående hændelser, de fleste milde til moderate intensitet	Reaktogenicitet delmængde af undersøgelsen C495100
Smerter kl injektionssted	16-55 flere år	%	83 % 79 %	14 % 12 %				
	>55 år		71 % 66 %	9 % 8 %				
Hovedpine 16-55	flere år		42 % 52 %	34 % 24 %				
	>55 år		25 % 39 %	18 % 14 %				
Træthed	16-55 flere år		25 % 39 %	25 % 39 %				
	>55 år		34 % 51 %	23 % 17 %				

Forkortelser:
COVID-19: Coronavirus sygdom, SARS-CoV-2: Svært akut respiratorisk syndrom, CI: Konfidensinterval

3.7. Benefit-risiko vurdering og diskussion

3.7.1. Betydningen af gunstige og ugunstige effekter

Samlet set er der påvist betydelig effektivitet i forebyggelsen af symptomatisk COVID-19-infektion, samt en acceptabel sikkerhedsprofil i et stort fase 3-studie.
Usikkerheder relaterer sig til

karakterisering af aktivt stof og færdigt produkt. I betragtning af den sammenlignelige immunogenicitet fra 10 til 30 µg doser anses en indvirkning på effektiviteten af accepten af noget lavere niveauer af intakt mRNA i det kommercielle produkt ikke sandsynlig. Baseret på lave niveauer og biologisk plausibilitet vurderes en indvirkning af mRNA-urenheder på sikkerheden desuden usandsynlig (se afsnit 3.7.3).

På grund af det begrænsede omfang af sikkerhedsopfølgning anses levering af endelige data fra den fulde 2-årige opfølgning i det pivotale kliniske forsøg som vigtigt for at bekræfte den nuværende viden.

Med hensyn til balancen mellem effektivitet og sikkerhedsmæssige fordele og risici er den overvældende positiv for forsøgspersoner med risiko for svær COVID-19, herunder ældre og personer med komorbide tilstande, som vides at øge risikoen for komplikationer og død som følge af infektion .

Usikkerheder vedrørende den farmaceutiske karakterisering af det kommercielle produkt er forenelige med en positiv fordel/risiko-balance. Dette vedrører ikke kun voksne, men ved ekstrapolering også personer i alderen 16-17 år.

Data er begrænsede for personer, der er seropositive over for SARS-CoV-2 ved baseline. Tilgængelige data indikerer dog ingen specifikke sikkerhedsproblemer, og effekt forventes også i denne undergruppe.

Der er ingen data om brug til gravide kvinder, men der forventes en beskyttende effekt. I lyset af de betryggende data fra DART-studiet, der bemærker, at graviditet som sådan er en risikofaktor for svær COVID 19, og at gravide kvinder desuden kan tilhøre andre risikogrupper, kan vaccination overvejes fra sag til sag.

Baseret på biologisk plausibilitet forventes der ingen risiko ved amning.

Mens der ikke var nogen indikation af en overdreven risiko for alvorlige allergiske reaktioner såsom anafylaksi i det kliniske studieprogram, er der rapporteret tre tilfælde efter markedsføring, heraf 2 hos patienter med adrenalinpenne og én hos en person uden kendte allergier. under vaccinationskampagner, og alt løst med standardbehandling. Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne er en kontraindikation. Der er dog på nuværende tidspunkt ingen væsentlig evidens for en negativ fordel/risiko-balance hos et forsøgsperson med svær allergi over for stoffer, der mangler i vaccinen. For alle forsøgspersoner bør vaccinen administreres i omgivelser, hvor genoplivningsfaciliteter er tilgængelige, som specificeret i produktresuméet og på linje med andre vacciner. En anden dosis af vaccinen bør ikke gives til dem, der har oplevet anafylaksi til den første dosis.

Der er ingen effektdata hos immunkompromitterede personer. Sådanne patienter er muligvis ikke beskyttet såvel som immunkompetente personer ved vaccination. Selvom der også er begrænsede sikkerhedsdata for de immunkompromitterede forsøgspersoner (en bred og forskellig kategori), forventes der ingen særlige sikkerhedsproblemer, og fordele/risiko-balancen ved vaccination af sådanne forsøgspersoner anses for positiv, også i lyset af den underliggende overrisiko for COVID-19.

Der er planlagt undersøgelser for at overvåge potentielle sikkerhedsproblemer (autoimmune lidelser, VAED).

3.7.2. Balance mellem fordele og risici

Samlet set understøtter de tilgængelige data en positiv B/R i den foreslåede indikation.

3.7.3. Yderligere overvejelser om forholdet mellem fordele og risici

I betragtning af nødsituationen vurderes det, at de identificerede usikkerheder kan løses efter godkendelsen i forbindelse med en betinget markedsføringstilladelse, herunder yderligere karakterisering af det aktive stof og det færdige produkt, fortsættelse af den pivotale undersøgelse så længe som muligt og post- godkendelseseffektivitetsundersøgelser og rutinemæssig sygdomsovervågning.

Betinget markedsføringstilladelse

Effektivitet, sikkerhed og immunogenicitet blev påvist ved brug af kliniske batches af vaccine (Proces 1). De kommercielle partier fremstilles ved hjælp af en anden proces (proces 2), og sammenligneligheden af disse processer afhænger af påvisning af sammenlignelige biologiske, kemiske og fysiske egenskaber for det aktive stof og det færdige produkt.

Karakteriseringen og kontrollen af det aktive stof og det færdige produkt er begrænset i forhold til kritiske kvalitetsegenskaber og urenheder.

Data viser tilstedeværelsen af trunke/modificerede former for mRNA i noget højere niveauer i batches fremstillet med den kommercielle proces sammenlignet med materiale anvendt i kliniske forsøg. Disse former er ikke tilstrækkeligt karakteriserede, og selvom de begrænsede data, der er angivet for proteinekspression, ikke fuldt ud adresserer usikkerheder vedrørende risikoen for oversættelse af andre proteiner/peptider end det tilsigtede spidsprotein, forventes mængden af sådanne proteiner at være for lav, at fremkalde et immunrespons af biologisk relevans.

I betragtning af den lave dosis af mRNA (30 µg), betragtes urenhederne faktisk ikke som et sikkerhedsproblem baseret på generelle toksikologiske principper. Men når det er til stede i cellen, kan det ikke udelukkes, at andre proteiner end den intakte fuldlængde spids vil blive udtrykt. Risikoen for uønskede immunologiske hændelser anses for lav baseret på følgende observationer og overvejelser:

- Sådanne urenheder var til stede i den vaccine, der blev brugt i de kliniske fase 3-forsøg med en acceptabel sikkerhedsprofil. Selvom manglen på karakterisering hindrer en fuldstændig sammenlignelighedsevaluering, er der ingen indikation af, at der ville være væsentlige kvalitative forskelle i arten af disse urenheder.
- De høje niveauer af disse urenheder afspejler ustabiliteten af RNA, hvilket resulterer i generering af RNA-fragmenter både i transkriptionstrinnet og derefter. Baseret på elektroforetiske data ser det ud til, at der er et forskelligartet sæt af fragmenter. Selvom det ikke er bekræftet, er det usandsynligt, at disse RNA-molekyler i vid udstrækning ville være mRNA-molekyler med intakt 5'-cap og 3'-polyA, der er i stand til at blive translateret til et specifikt protein eller peptid.
- Niveauet af ethvert individuelt fragment af mRNA-arter ville under alle omstændigheder være størrelser lavere end niveauet af det intakte mRNA, og dette ville blive afspejlet af niveauet af proteinekspression. Spikeproteinet er et stærkt immunogent protein, og immundominans ville også sikre, at immunresponsen på de trunke proteiner ville være ikke-signifikant.

Også lipidrelaterede urenheder blev observeret i nyligt fremstillede færdige produktbatcher. Baseret på den lave dosis (30 µg mRNA) vurderes det, at mængderne af disse urenheder er for lave til at have toksikologisk betydning.

Med hensyn til den foreslåede kontrolstrategi for aktivt stof og færdigt produkt blev der rejst spørgsmål både med hensyn til egnetheden af de anvendte testmetoder og acceptkriterierne for nogle tests.

I betragtning af ovenstående og den aktuelle folkesundhedsnødsituation anses karakteriseringen af det aktive stof og det færdige produkt for acceptabel, og de foreslåede specifikationer for RNA-integritet og 5'-Cap anses for at være videnskabeligt begrundede og acceptable. Ikke desto mindre anses yderligere data for at fuldende karakteriseringen af det aktive stof og det færdige produkt og i betragtning af klinisk erfaring for at være vigtige for at bekræfte tilstrækkeligheden af disse specifikationer, og disse data bør gives efter godkendelse som specifikke forpligtelser til MA.

Derfor vurderer CHMP, at produktet opfylder kravene til en betinget markedsføringstilladelse:

- Benefit-risiko-balancen er positiv, som diskuteret.
- Det er sandsynligt, at ansøgeren vil være i stand til at levere omfattende data.

Undersøgelser er i gang for at færdiggøre karakteriseringen af det aktive stof og det færdige produkt, og yderligere kliniske data fra batches, der i øjeblikket er i brug i igangværende kliniske undersøgelser, anses for at være vigtige for at bekræfte den kliniske kvalifikation af disse specifikationer. Baseret på ansøgerens begrundelse og tilsagn er detaljerede planer blevet aftalt med ansøgeren og afspejlet i kvalitetsdelen af denne vurdering vedrørende data, der skal genereres og indsendes med foreløbige milepæle til vurdering af CHMP for at udføre alle foreslåede specifikke forpligtelser. Baseret på ansøgers planer og dokumentation forventes det, at data til opfyldelse af alle kvalitets-SO'er vil blive indsendt gradvist mellem marts og juli 2021.

Endvidere vil ansøgeren fortsætte det igangværende pivotale fase 3 randomiserede, placebokontrollerede, observatørblinde studie C4591001 for at opnå 2-årige langtidsdata og for at sikre tilstrækkelig opfølgning for at bekræfte effektiviteten og sikkerheden af Comirnaty.

- Uopfyldte medicinske behov vil blive behandlet

Der er ingen godkendt eller bredt tilgængelig COVID-19-vaccine, og COVID-19 er fortsat forbundet med betydelig sygelighed og dødelighed. Mens pleje af patienter, der har COVID-19, er blevet bedre over tid og med klinisk erfaring, er der ingen medicin til at helbrede COVID-19, og der er fortsat et presserende behov for en profylaktisk vaccine under den igangværende pandemi.

- Fordelene for folkesundheden ved den umiddelbare tilgængelighed opvejer de risici, der er forbundet med, at der stadig er behov for yderligere data.

Der er fremlagt overbevisende effektbeviser, herunder ældre og personer med komorbide tilstande, og langsigtede effektivitets- og sikkerhedsdata vil blive leveret efter godkendelse. Når alt dette tages i betragtning, ville det ikke anses for hensigtsmæssigt at tilbageholde en yderst gavnlig vaccine i betragtning af sværhedsgraden af COVID-19-sygdommen og den nuværende globale pandemisituation, da de påviste fordele i den nuværende nødsituation klart opvejer usikkerheden ved

tilgængelige data som beskrevet ovenfor.

3.8. Konklusioner

Den samlede fordel/risiko-balance for Comirnaty er positiv.

Da tilgængelige data er ikke-udtømmende, er udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse relevant, og i overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 understøttes det.

4. Anbefalinger

Resultat

Baseret på CHMP's gennemgang af data om kvalitet, sikkerhed og effekt vurderer CHMP ved konsensus, at fordelrisko-balancen for Comirnaty er gunstig i følgende indikation:

Comirnaty er indiceret til aktiv immunisering for at forhindre COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2-virus hos personer på 16 år og ældre.

Brugen af denne vaccine bør være i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

CHMP anbefaler derfor, at der udstedes den betingede markedsføringstilladelse med forbehold af følgende betingelser og specifikke forpligtelser:

I lyset af den erklærede folkesundhedsnødsituation af international bekymring og for at sikre tidlig levering er dette lægemiddel underlagt en tidsbegrænset undtagelse, der tillader afhængighed af batchkontroltest udført på det eller de registrerede steder, der er beliggende i et tredjeland. Denne undtagelse ophører med at være gyldig den 31. august 2021. Implementering af EU-baserede batchkontrolordninger, herunder de nødvendige ændringer af vilkårene for markedsføringstilladelsen, skal være afsluttet senest den 31. august 2021 i overensstemmelse med den aftalte plan for denne overførsel af test. Statusrapporter skal indsendes den 31. marts 2021 og inkluderes i den årlige fornyelsesansøgning.

Betingelser eller begrænsninger vedrørende levering og brug

Receptpligtigt lægemiddel.

Officiel batchudgivelse

I overensstemmelse med artikel 114 i direktiv 2001/83/EF vil den officielle batchfrigivelse blive foretaget af et statsligt laboratorium eller et laboratorium, der er udpeget til dette formål.

Andre betingelser og krav i markedsføringstilladelsen

Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter

Kravene til indsendelse af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter for dette lægemiddel er angivet i listen over EU-referencedatoer (EURD-listen) i henhold til artikel 107c(7) i direktiv 2001/83/EF og eventuelle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske medicin web-portal.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende den første periodiske sikkerhedsopdateringsrapport for dette produkt inden for 6 måneder efter godkendelsen.

Betingelser eller begrænsninger med hensyn til sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet

Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og -interventioner beskrevet i den aftalte RMP præsenteret i modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen og eventuelle aftalte efterfølgende opdateringer af RMP.

En opdateret RMP skal indsendes:

- Efter anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- Hver gang risikostyringssystemet ændres, især som følge af nye modtaget information, som kan føre til en væsentlig ændring af fordele/risiko-profilen eller som et resultat af en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) nået.

Specifik forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter godkendelse af den betingede markedsføringstilladelse

Da dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den angivne tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Afleveringsdato
For at fuldføre karakteriseringen af det aktive stof og det færdige produkt bør indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge yderligere data.	juli 2021. Delårsrapporter: 31. marts 2021
For at sikre ensartet produktkvalitet bør indehaveren af markedsføringstilladelsen give yderligere oplysninger for at forbedre kontrolstrategien, herunder specifikationer for det aktive stof og det færdige produkt.	juli 2021. Delårsrapporter: marts 2021
For at bekræfte konsistensen af fremstillingsprocessen for det færdige produkt bør indehaveren af markedsføringstilladelsen levere yderligere valideringsdata.	marts 2021
For at bekræfte renhedsprofilen og sikre omfattende kvalitetskontrol og batch-til-batch-konsistens gennem hele det færdige produkts livscyklus, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen give yderligere oplysninger om synteseprocessen og kontrolstrategien for hjælpestoffet ALC-0315.	Juli 2021. Foreløbige rapporter: januar 2021, april 2021.
For at bekræfte renhedsprofilen og sikre omfattende kvalitetskontrol og batch-til-batch-konsistens gennem hele det færdige produkts livscyklus, bør indehaveren af markedsføringstilladelsen give yderligere oplysninger om synteseprocessen og kontrolstrategien for hjælpestoffet ALC-0159.	Juli 2021. Foreløbige rapporter: januar 2021, april 2021.
For at bekræfte effektiviteten og sikkerheden af Comirnaty skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige kliniske undersøgelsesrapport for det randomiserede, placebokontrollerede, observatørblinde studie C4591001.	december 2023

Ny status for aktivt stof

Baseret på CHMP-gennemgangen af de tilgængelige data mener CHMP, at enkeltstrenget, 5'-kappet messenger-RNA (mRNA) produceret ved hjælp af en cellefri in vitro-transskription fra de tilsvarende DNA-skabeloner, der koder for det virale spike (S)-protein af SARS-CoV-2 er et nyt aktivt stof, da det ikke er en bestanddel af et lægemiddel, der tidligere er godkendt i EU.